



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 19, de 6 de maio de 2009.

D.O.U de 11/05/09

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 5 de maio de 2009,

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

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 30 (trinta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre as alterações, inclusões, suspensão, reativação e cancelamentos pós-registro de medicamentos, em Anexo.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução está disponível na íntegra no sítio da Anvisa na internet e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito, em formulário próprio, para um dos seguintes endereços: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/GTFAR/GGMED, SIA Trecho 5, Área Especial 57, Brasília- DF, CEP 71.205-050; ou para o Fax: (61) 3462-5582; ou para o e-mail: cp19.2009@anvisa.gov.br.

§1º A documentação objeto dessa Consulta Pública e o formulário para envio de contribuições permanecerão à disposição dos interessados no endereço <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm>.

§2º As contribuições recebidas serão públicas e permanecerão à disposição de todos no sítio da Anvisa na internet.

§3º As contribuições não enviadas no formulário de que trata o parágrafo anterior ou recebidas fora do prazo não serão consideradas para efeitos de consolidação do texto final do regulamento.

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

Parágrafo único. A consolidação do texto final do regulamento e o Relatório de Análise de Contribuições serão disponibilizados no sítio da Anvisa na internet após a deliberação da Diretoria Colegiada.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

PROPOSTA DE RESOLUÇÃO EM CONSULTA PÚBLICA

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº

Dispõe sobre realização de alterações, inclusões, suspensão, reativação e cancelamentos pós-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___,

considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria n° 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país e promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;

considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;

considerando a competência da Anvisa para regulamentar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, estabelecida na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e especialmente no inciso I do § 1º de seu art. 8º, que inclui os medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias entre os bens e produtos submetidos ao controle e fiscalização sanitária pela Agência;

considerando que o registro dos produtos de que trata a Lei n.º 6.360 poderá ser objeto de regulamentação pela ANVISA, visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, nos termos do art. 41 da Lei n.º 9.782, de 1999, desde que isto não implique riscos à saúde da população ou à condição de fiscalização das atividades de produção e circulação;

considerando que a atividade da ANVISA deve ser juridicamente condicionada pelos princípios da legalidade, celeridade, finalidade, razoabilidade, impessoalidade, imparcialidade, publicidade, moralidade e economia processual, nos termos do art. 29 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 1999;

considerando a existência de norma específica, Resolução RE n° 893, de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre as petições de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamentos pós-registro de medicamentos após a concessão do registro pela Anvisa;

considerando a necessidade de revisão da Resolução RE n° 893 de 29 de maio de 2003 quanto à forma e conteúdo de apresentação da documentação técnica e à classificação dos assuntos de petição de acordo com o risco sanitário;

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 requisitos mínimos para realização de alterações, inclusões, suspensão, reativação e cancelamentos pós-registro de medicamentos, nos termos desta Resolução.

Capítulo I

Seção I Objetivo

Art. 2º Este Regulamento possui o objetivo de classificar as modificações pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela ANVISA.

Seção II Abrangência

Art. 3º Este Regulamento se aplica a medicamentos específicos, genéricos, novos e similares já registrados.

Seção III Definições

Art. 4º Para efeito deste Regulamento Técnico, são adotadas as seguintes definições:

I. Histórico de Mudanças do Produto: Formulário no qual deverão ser registradas as mudanças/alterações ou inclusões pós-registro de medicamentos. Algumas mudanças consideradas de menor impacto, conforme definidas nesta norma, serão reportadas somente neste histórico e, portanto, isentas de protocolização individual. O histórico de mudanças deverá ser protocolizado na Anvisa anualmente e poderá ser objeto de auditoria.

II. Protocolo de estudo de estabilidade: Documento por meio do qual se estabelece o estudo relativo a provas e critérios de aceitação, cronograma de realização das provas,

características do lote, manuseio das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento.

Capítulo II DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 5º Esta Resolução concede autorização prévia para a implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no histórico de mudanças do produto, nos termos deste Regulamento, das seguintes alterações:

- I. Alteração ou inclusão de local de embalagem secundária;
- II. Alteração ou inclusão de local de embalagem primária;
- III. Alteração menor do processo de produção;
- IV. Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária;
- V. Alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento;
- VI. Inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes;
- VII. Alteração menor de excipiente;
- VIII. Adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação;
- IX. Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto.

§ 1º A implementação imediata das alterações ou inclusões relacionadas neste artigo não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, quando as alterações solicitadas poderão ser deferidas ou indeferidas.

§ 2º. As alterações não relacionadas neste artigo só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Art. 6º Toda a documentação deve estar de acordo com a legislação específica e vigente, quando houver.

Art. 7º A empresa deve cumprir as Boas Práticas de Fabricação.

Art. 8º As petições de alterações pós-registro deverão estar acompanhadas dos seguintes documentos:

- I. Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
- II. Formulários de Petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;
- III. Justificativa da solicitação contemplando a descrição detalhada e o racional da proposta, conforme Anexo I.

Art. 9º Os Anexos referidos nesta norma devem ser apresentados de acordo com o modelo proposto e estarem devidamente assinados pelo responsável técnico do detentor do registro.

Art. 10. Nos casos de mudanças individuais concomitantes, a empresa deverá apresentar documentação necessária para a protocolização de cada mudança individual, que contemple todas as provas relativas a cada uma das alterações, suprimindo documentações repetidas.

Art. 11 Nos casos em que for solicitado relatório de estudo de estabilidade, poderá ser apresentado estudo de estabilidade acelerado, obrigatoriamente acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudo de estabilidade de longa duração.

Art. 12 Nos casos em que for exigido protocolo de estudo de estabilidade, relatório de estudo de estabilidade acelerado ou estudo de longa duração em andamento, os relatórios de estabilidade de estudos de longa duração concluídos deverão ser incluídos no histórico de mudanças.

Art. 13 Qualquer resultado fora de especificação, no decorrer do estudo de estabilidade em andamento, deve ser reportado imediatamente à Anvisa, incluindo proposta de ação corretiva.

Art. 14 O prazo de validade será estipulado de acordo com os dados de estabilidade apresentados.

Art. 15 Nos caso em que o estudo enviado suportar prazo de validade provisório inferior àquele já registrado, o mesmo será reduzido e não será necessário o peticionamento da redução do prazo de validade.

Art. 16 Nos casos em que seja solicitado protocolo de estudo de estabilidade, o prazo de validade será mantido.

Art. 17 As alterações reportadas somente no histórico de mudanças serão dispensadas da apresentação de Formulários de Petição.

Art. 18 Para a categoria de medicamentos específicos, não será necessário o envio dos documentos a seguir:

- I. Relatórios técnicos de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência; e
- II. Relatório de perfil de dissolução comparativo.

Art. 19 Não será necessário anexar à petição os novos modelos de texto de bula e rotulagem para as alterações pós-registro que necessitem de atualização dos mesmos, exceto quando solicitado nesta norma ou a critério da Anvisa.

Parágrafo único. A empresa somente deverá alterar as informações referentes à alteração pós-registro após sua aprovação.

Art. 20 Nos casos em que a solicitação pós-registro se referir a mais de uma concentração, a mesma deverá ser protocolizada com relatório de estabilidade, relatório de produção e laudo de controle de qualidade referente à maior e menor concentração, quando aplicável.

Capítulo III DAS ALTERAÇÕES RELACIONADAS AO LOCAL DE PRODUÇÃO

Seção I

Da Alteração ou Inclusão de local de embalagem secundária

Art. 21 Refere-se às mudanças referentes à alteração ou inclusão do endereço da linha de embalagem secundária.

Art. 22 É permitida a inclusão ou alteração de equipamentos da linha de embalagem secundária.

Art. 23 A petição de alteração descrita neste artigo deverá estar acompanhada do Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.

Art. 24 As alterações ou inclusões de local de embalagem secundária podem ser implementadas imediatamente após a data de protocolização da petição.

Seção II Da Alteração ou Inclusão de local de embalagem primária

Art. 25 Refere-se às mudanças referentes à alteração ou inclusão do endereço da linha de embalagem primária.

Art. 26 É permitida a inclusão ou alteração de equipamentos da linha de embalagem primária.

Art. 27. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.

Art. 28 A petição de alteração descrita neste artigo deverá estar acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido;
- II. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote.

Art. 29 As alterações ou inclusões de local de embalagem primária podem ser implementadas imediatamente após a data de protocolização da petição.

Art. 30 As disposições desta seção não se aplicam aos medicamentos estéreis.

Seção III

Alteração ou Inclusão de local de fabrico do produto acabado de liberação imediata

Art. 31 Refere-se à alteração ou inclusão de local de fabrico do produto acabado, ou à substituição ou adição de local de fabrico da linha completa de produção, excetuando-se as etapas do processo de embalagem.

Parágrafo único. Para produtos estéreis, considera-se alteração ou inclusão de local de fabrico do produto acabado a substituição ou adição de local de fabrico da linha completa de produção.

Art. 32 É permitida a alteração menor e moderada do processo de produção e alteração dos equipamentos.

Art. 33 Nos casos em que a alteração de local de fabricação não envolver alteração moderada ou maior do processo produtivo ou alteração de equipamento de diferente desenho ou princípio de funcionamento, a empresa peticionária, caso não haja manifestação contrária da Anvisa, poderá implementar a referida alteração ou inclusão 60 (sessenta) dias após a data de protocolização da petição.

Parágrafo único. Dentro do prazo de análise 60 (sessenta) dias, não caberá exigência, e sim, a aprovação ou reprovação da petição.

Art. 34 As petições de alterações ou inclusões de local de fabrico de medicamentos de liberação imediata deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;
- II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;
- III. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no histórico de mudanças;
- IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- V. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado; e
- VI. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.

Art. 35. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 34, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Seção IV

Alteração ou Inclusão de local de fabrico do produto acabado de liberação modificada

Art. 36 Refere-se à alteração ou inclusão de local de fabrico do produto acabado, ou à substituição ou adição de local de fabrico da linha completa de produção, excetuando-se as etapas de embalagem, para produtos de liberação modificada.

Parágrafo único. Para produtos estéreis, considera-se alteração ou inclusão de local de fabrico do produto acabado a substituição ou adição de local de fabrico da linha completa de produção.

Art. 37 As petições de alterações ou inclusões de local de fabrico de medicamentos de liberação modificada deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;
- II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;
- III. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no histórico de mudanças;

- IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- V. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência;
- VI. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- VII. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido

Art. 38 Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 37, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 39 As alterações ou inclusões de local de fabrico do produto acabado só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo IV DAS ALTERAÇÕES RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO

Art. 40. Refere-se à alteração no processo de produção e às mudanças referentes aos ajustes ou alterações no processo de produção do produto acabado.

Seção I Da alteração menor do processo de produção

Art. 41 Considera-se alteração menor do processo de produção os casos em que ocorram ajustes de menor impacto no processo produtivo alterando parâmetros de etapas do processo, dentre os quais se incluem velocidade, temperatura, tempo e ordem de adição dos componentes da fórmula.

Parágrafo único. As disposições constantes deste artigo não se aplicam às mudanças no processo de esterilização.

Art. 42 As alterações menores do processo de produção devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável; e
- IV. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote.

Art. 43. As alterações menores do processo de produção podem ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolização e de análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao histórico de mudanças do produto.

Seção II Da alteração moderada do processo de produção

Art. 44 Considera-se alteração moderada do processo de produção os casos em que ocorram ajustes de impacto moderado no processo produtivo, que não se enquadrem em alteração menor ou maior do processo de produção.

Parágrafo único. As disposições constantes deste artigo aplicam-se às mudanças no processo de esterilização.

Art. 45. As petições de alterações moderadas do processo de produção devem ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;

III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;

IV. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 46. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 45, as seguintes regras:

I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 47. As alterações moderadas do processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Da alteração maior do processo de produção

Art. 48. Consideram-se alterações maiores do processo de produção os casos em que se altere o tipo de processo de produção, como a mudança de via seca para úmida e vice-versa, ou alterações de produção que impactem no sistema de liberação do fármaco.

Art. 49. As petições de alterações maiores do processo de produção devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;

II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;

III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;

IV. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência;

V. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;

VI. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes a ser incluído no histórico de mudanças.

Art. 50. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 49, as seguintes regras:

I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 51. As alterações maiores do processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo V

DA ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO

Art. 52. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento com igual ou diferente capacidade, desenho ou princípio de funcionamento ou automatização do equipamento.

Seção I

Da alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária

Art. 53. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária.

Art. 54. As alterações ou inclusões de equipamento de embalagem primária podem ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolização e de análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A referida mudança deverá ser registrada no histórico de mudanças do produto.

Seção II

Da alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento

Art. 55. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento.

Art. 56. É permitida a variação da capacidade, a automatização do equipamento ou alteração menor do processo de produção em conjunto com a alteração a que se refere esta seção.

Art. 57. As alterações ou inclusões de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- IV. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote.

Parágrafo único. Quando se tratar de inclusão de equipamento com mesma capacidade, sistema de automatização e processo produtivo, é dispensada a apresentação do item IV.

Art. 58. As alterações ou inclusões de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento podem ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolização e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao histórico de mudanças do produto.

Seção III

Da alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento

Art. 59. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento.

Art. 60. É permitida a alteração menor e moderada do processo de produção em função da alteração de equipamento.

Art. 61. A petição de alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “d” do Anexo V;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- IV. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;
- V. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes a ser incluído no histórico de mudanças.

Art. 62. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 61, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 63. As alterações ou inclusões de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo VI

DA ALTERAÇÃO RELACIONADA AO TAMANHO DO LOTE

Seção I

Da inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes

Art. 64. Refere-se à inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote.

Parágrafo único. Não se aplica aos medicamentos de concentração inferior a 0,99mg por unidade posológica.

Art. 65. É permitida a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 66. A inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a”, “c” e “d” do Anexo V;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- IV. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote.

Art. 67. A inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes pode ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolização e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao histórico de mudanças do produto.

Seção II Da inclusão de tamanho do lote

Art. 68. Refere-se à inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote.

Art. 69. Aplica-se a qualquer inclusão de tamanho de lote para medicamentos de concentração inferior a 0,99 mg por unidade posológica.

Art. 70. É permitida a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 71. A petição de inclusão do tamanho do lote deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a”, “c” e “d” do Anexo V;
- II. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- III. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 72. A inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo VII DA ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTES

Art. 73. Refere-se à substituição ou adição ou subtração do(s) excipiente(s) da fórmula.

Seção I Da inclusão de nova apresentação por alteração de sabor, odor ou cor

Art. 74. Refere-se à inclusão de sabor, odor ou cor e à adição ou exclusão de corante, edulcorante, flavorizante e/ou aromatizante a uma formulação já registrada.

Art. 75. A presente alteração resulta em novo número de registro e não cancela o anterior.

§ 1º Caso não exista interesse em manter as apresentações anteriores, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º Caso a empresa queira alterar sabor, odor ou cor sem resultar em um novo número de registro, deverá ser peticionada a alteração menor de excipientes.

Art. 76. A petição de inclusão de sabor, odor ou cor deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “b” do Anexo V;
- II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- IV. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- V. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);
- VI. Relatório de validação da nova metodologia analítica;
- VII. Informações referentes à encefalopatia espongiiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;
- VIII. Especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro.

Parágrafo único. Nos casos em que a solicitação resultar em exclusão de corante, edulcorante, flavorizante e/ou aromatizante a uma formulação já registrada, permite-se a apresentação do protocolo de estabilidade do 1º lote em substituição ao relatório de estudo de estabilidade de 1(um) lote

Art. 77. A inclusão de nova apresentação por alteração de sabor, odor ou cor só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Da alteração menor de excipiente

Art. 78. Refere-se à redução ou exclusão de excipientes relativos à cor, sabor ou odor e às alterações quantitativas que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo II.

Art. 79. A petição de alteração menor de excipiente deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “b” do Anexo V;
- II. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- IV. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- V. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante;
- VI. Relatório de validação da nova metodologia analítica;

Art. 80. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 79, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula, exceto nos casos de redução ou exclusão de excipientes relativos a cor, sabor ou odor;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 81. A alteração menor de excipiente pode ser implementada imediatamente após a protocolização da petição.

Seção III

Da alteração moderada de excipiente

Art. 82. Refere-se às alterações de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos do Anexo de excipientes - Anexo II e às alterações referentes às formas farmacêuticas não contempladas pelo referido Anexo.

Art. 83. A petição de alteração moderada de excipiente deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “b” do Anexo V;
- II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;
- III. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- IV. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- V. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera a o próprio sistema conservante;
- VI. Relatório de validação da nova metodologia analítica;
- VII. Informações referentes à encefalopatia espongiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;
- VIII. Especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro.

Art. 84. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 83, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 85. A alteração moderada de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção IV **Da alteração maior de excipiente**

Art. 86 Refere-se às alterações que estiverem acima dos limites descritos para alteração moderada do Anexo de excipientes – Anexo II.

Art. 87. A petição de alteração maior de excipiente deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos “a” e “b” do Anexo V;
- II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote;
- III. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes a ser incluído no histórico de mudanças;
- IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- V. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência;
- VI. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- VII. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera a o próprio sistema conservante;
- VIII. Relatório de validação da nova metodologia analítica;
- IX. Informações referentes à encefalopatia espongiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;
- X. Especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro.

Art. 88. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 87, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 89. A alteração moderada de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo VIII

DA ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO PRODUTO ACABADO

Art. 90. Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de ensaio, metodologia e/ou especificação do produto acabado de medicamento que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Seção I

Da adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação

Art. 91. Refere-se ao estreitamento da faixa de especificação ou à atualização, inclusão ou substituição do método analítico para adequação a compêndio oficial.

Parágrafo único. A disposição deste artigo não se aplica a especificação ou atualização/inclusão/substituição de método analítico referente a produtos de degradação e método biológico de quantificação de teor.

Art. 92. A adequação de especificações e metodologias analíticas a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação deve ser acompanhada da descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência.

Art. 93. A adequação de especificações e método analítico a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação pode ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolização e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao histórico de mudanças do produto.

Seção II

Da atualização de especificações e método analítico

Art. 94. Refere-se à atualização de especificações e método analítico nos casos em que ocorra alteração, inclusão, exclusão de ensaio, método analítico ou especificação que não conste nos compêndios oficiais aceitos pela Anvisa, além de todas as situações que envolvam ensaio, métodos analíticos ou especificação de produtos de degradação ou métodos biológicos de quantificação de teor.

Art. 95. A petição de atualização de especificações e método analítico deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência;
- II. Referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio;
- III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado;
- IV. Relatório de validação para o método analítico;
- V. Equivalência farmacêutica para alteração de especificações dos ensaios não informativos e/ou, quando houver, a alteração/inclusão de ensaios que inserem novos parâmetros não informativos.

Art. 96. Não é permitida exclusão de ensaio, método analítico ou especificações obrigatórias para a forma farmacêutica.

Art. 97. A atualização de especificações e metodologia analítica só pode ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo IX

DA ALTERAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE OU DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Art. 98. Refere-se à alteração do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição.

Seção I **Da redução do prazo de validade**

Art. 99. Refere-se à redução do prazo de validade do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição.

Art. 100. A redução do prazo de validade em que os cuidados de conservação se mantenham inalterados deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote de longa duração ou acompanhamento.

Art. 101. A redução do prazo de validade em que os cuidados de conservação se mantenham inalterados pode ser implementada imediatamente após a protocolização da petição, não necessitando de análise prévia pela Anvisa.

Art. 102. A redução do prazo de validade em que os cuidados de conservação forem alterados deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes;

Art. 103. A redução do prazo de validade em que os cuidados de conservação forem alterados só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II **Da ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação**

Art. 104. Refere-se à ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição.

Art. 105. A ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes;

Art. 106. A ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo X **DA INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL**

Art. 107. Refere-se à inclusão de nova apresentação na qual ocorra alteração na quantidade ou volume da unidade farmacotécnica previamente registrada, ou inclusão, alteração ou retirada de acessórios.

§ 1º Caso não exista interesse em manter as apresentações anteriores, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º A nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do produto.

Seção I **Da inclusão de nova apresentação comercial**

Art. 108. Refere-se à inclusão de nova apresentação comercial de produto não estéril e a todos os casos em que ocorra inclusão, alteração ou retirada de acessórios.

Art. 109. A petição de inclusão de nova apresentação comercial de produto não estéril deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);
- II. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote para produtos líquidos em que a nova apresentação sofra alteração do volume.

Art. 110. A inclusão de nova apresentação comercial de produto não estéril e todos os casos em que ocorra inclusão, alteração ou retirada de acessórios só poderão ser implementados após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Da inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril

Art. 111. Refere-se à inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril.

Art. 112. A petição de inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);
- II. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote para produtos líquidos estéreis em que a nova apresentação sofra alteração do volume.

Art. 113. A inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XI

DA INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO

Art. 114. Refere-se à inclusão de um novo acondicionamento ou de acondicionamento fracionável para um produto já registrado.

Art. 115. Caso não exista interesse em manter o acondicionamento anterior, a peticionária deverá solicitar o cancelamento de registro da(s) apresentação(ões) na justificativa técnica.

Art. 116. As apresentações resultantes da inclusão de novo acondicionamento fracionável devem atender a todas as obrigações específicas da legislação de fracionamento.

Art. 117. É permitida a alteração nos equipamentos utilizados exclusivamente para o processo de embalagem.

Art. 118. A petição de inclusão de novo acondicionamento deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes;
- II. Testes de controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral;
- III. Especificação do material de acondicionamento;
- IV. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões).

Art. 119. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que atenda as condições descritas no Anexo materiais de acondicionamento – Anexo VII, o item I do artigo 118 poderá ser substituído pelo protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3(três) lotes iniciais.

Parágrafo único. A regra do caput deste artigo não se aplica aos medicamentos injetáveis.

Art. 120. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que atenda as condições descritas no Anexo materiais de acondicionamento – Anexo VII, serão mantidos para o novo acondicionamento o prazo de validade e os cuidados de conservação do acondicionamento já registrado.

Art. 121. A inclusão de novo acondicionamento só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XII

DAS ALTERAÇÕES OU INCLUSÕES RELACIONADAS AO FÁRMACO

Art. 122. Refere-se à mudança na rota de síntese do fármaco, à alteração da produção do fármaco, ou à alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco.

Parágrafo único. Não se aplica à categoria de medicamentos específicos.

Art. 123. Toda a documentação emitida pelo fabricante do fármaco deverá ser enviada em papel timbrado.

Seção I

Da alteração da rota de síntese ou alteração do processo produtivo do fármaco

Art. 124. Refere-se à mudança na rota de síntese do fármaco e/ou alteração da produção do fármaco, permanecendo o mesmo fabricante já informado no registro.

Art. 125. A petição de alteração da rota de síntese do fármaco e/ou alteração do processo produtivo do fármaco deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Rota de síntese completa com produtos intermediários;
- II. Perfil comparativo de impurezas entre 1(um) lote do fármaco obtido pela rota de síntese e/ou processo produtivo aprovada no registro e 1(um) lote do fármaco obtido pela nova rota de síntese e/ou processo produtivo;
- III. Laudo de análise/certificado de análise emitido pelo fabricante do fármaco;
- IV. Laudo de controle de qualidade do fármaco;
- V. Laudo analítico do controle de qualidade do produto acabado;
- VI. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- VII. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de 1(um) lote do fármaco;
- VIII. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de 1(um) lote do produto acabado;
- IX. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado.

§ 1º A rota de síntese deverá conter as informações referentes aos solventes utilizados, lista de solventes residuais, polimorfismo, aos limites, quantificação e especificação de impurezas de síntese e produtos de degradação, além das informações referentes à quiralidade e proporção de isômeros.

§ 2º Deverá ser apresentada discussão relativa ao impacto de eventuais alterações do perfil de impureza e validação, ou revalidação, da metodologia de análise.

Art. 126. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 125, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 127. A alteração da rota de síntese do fármaco ou alteração do processo produtivo do fármaco só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Da alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco

Art. 128. Refere-se à substituição ou adição do local de fabricação do fármaco.

Art. 129. É permitida a alteração da rota de síntese do fármaco ou a alteração da produção do fármaco em função da alteração ou inclusão do local de fabricação do fármaco.

Art. 130. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Rota de síntese completa com produtos intermediários incluindo;
- II. Perfil comparativo de impurezas entre 1(um) lote do fármaco aprovado no registro e 1(um) lote do fármaco obtido pelo novo fabricante;
- III. Laudo de análise/certificado de análise emitido pelo fabricante do fármaco;
- IV. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco;
- V. Laudo do controle de qualidade do produto acabado;

- VI. Relatório de perfil de dissolução comparativo, entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
- VII. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de 1(um) lote do fármaco;
- VIII. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de 1(um) lote do produto acabado;
- IX. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado.

§ 1º A rota de síntese deverá conter as informações referentes aos solventes utilizados, lista de solventes residuais, polimorfismo, aos limites, quantificação e especificação de impurezas de síntese e produtos de degradação, além das informações referentes à quiralidade e proporção de isômeros.

§ 2º Deverá ser apresentada discussão relativa ao impacto de eventuais alterações do perfil de impureza e validação, ou revalidação, da metodologia de análise.

Art. 131. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 130, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 132. A alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XIII DA ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA

Art. 133. Refere-se à alteração de posologia para um produto já registrado para a mesma concentração, forma farmacêutica e indicação terapêutica.

Seção I Da alteração de posologia

Art. 134. Refere-se aos casos de alteração de posologia no registro de medicamentos novos e de referência.

Art. 135. A petição de alteração de posologia deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de estudo clínico fase III;
- II. Texto de bula atualizado.

Art. 136. A alteração de posologia só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II Da alteração de posologia para medicamentos específicos

Art. 137. Refere-se aos casos de alteração de posologia no registro de medicamentos específicos.

Art. 138. A petição de alteração de posologia para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas, para posologia que não se enquadre dentro dos limites já estabelecidos em legislação vigente;
- II. Texto de bula atualizado.

Art. 139. A alteração de posologia para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XIV DA AMPLIAÇÃO DE USO

Art. 140. Refere-se ao aumento da população alvo para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica.

Seção I Da ampliação de uso

Art. 141. Refere-se aos casos de ampliação de uso no registro de medicamentos novos e de referência.

Art. 142. A petição de ampliação de uso deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Texto de bula atualizado;
- II. Relatório de estudo clínico fase III ou IV.

Art. 143. A ampliação de uso só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II Da ampliação de uso para medicamentos específicos

Art. 144. Refere-se aos casos de ampliação de uso no registro da categoria de medicamentos específicos.

Art. 145. A petição de ampliação de uso deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Texto de bula atualizado;
- II. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas.

Art. 146. A ampliação de uso para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XV DA INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Art. 147. Refere-se à inclusão de nova via de administração para um produto já registrado na mesma concentração, indicação terapêutica e forma farmacêutica.

Seção I Da inclusão de nova via de administração no país

Art. 148. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 149. A petição de inclusão de nova via de administração no país deve ser acompanhada dos relatórios técnicos e de toda a documentação, nos termos da legislação vigente sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 150. A inclusão de nova via de administração no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II Da inclusão de nova via de administração já registrada no país

Art. 151. Refere-se a medicamentos genéricos e similares que incluam nova via de administração já aprovada para o medicamento de referência.

Art. 152. A petição de inclusão de nova via de administração já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Relatório de equivalência farmacêutica;

- II. Relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável;
- III. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, quando aplicável.

Art. 153. A inclusão de nova via de administração já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Da inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos

Art. 154. Refere-se à categoria de medicamentos específicos.

Art. 155. A petição de inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Texto de bula atualizado;
- II. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas, para via de administração nova no país.

Art. 156. A inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XVI

DA INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

Art. 157. Refere-se à inclusão de indicação terapêutica para um produto já registrado na mesma concentração e forma farmacêutica.

Seção I

Da inclusão de indicação terapêutica nova no país

Art. 158. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 159. A petição de inclusão de indicação terapêutica nova no país deve ser acompanhada dos relatórios técnicos e de toda a documentação, de acordo com a legislação vigente sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 160. A inclusão de indicação terapêutica nova no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Da inclusão de indicação terapêutica já registrada no país

Art. 161. Refere-se a medicamentos genéricos e similares que incluam indicação terapêutica já aprovada para o medicamento de referência.

Art. 162. A inclusão de indicação terapêutica já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Da inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos

Art. 163. Refere-se à categoria de medicamentos específicos.

Art. 164. A petição de inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Texto de bula atualizado;
- II. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas.

Art. 165. A inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XVII

DA INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO

Art. 166. Refere-se à inclusão de nova concentração para um produto já registrado na mesma forma farmacêutica e indicação terapêutica.

Seção I

Da Inclusão de nova concentração no país

Art. 167. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 168. A petição de inclusão de nova concentração no país deve ser acompanhada dos relatórios técnicos e toda a documentação de acordo com a legislação vigente sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 169. A inclusão de nova concentração no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Da inclusão de nova concentração já registrada no país

Art. 170 Refere-se a medicamentos genéricos, novos e similares.

Art. 171 A petição de inclusão de nova concentração já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do princípio ativo e do produto acabado referente ao 1º lote incluindo especificações e referências bibliográficas (caso haja alteração de metodologia analítica, anexar respectiva validação);
- II. Relatório de produção;
- III. Relatório de equivalência farmacêutica;
- IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável;
- V. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência quando aplicável;
- VI. Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes;
- VII. Especificação do material de acondicionamento;
- VIII. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);
- IX. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, quando aplicável;
- X. Testes de controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume.

Art. 172 Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-s, além das contidas no art. 171, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 173 A inclusão de nova concentração já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Da inclusão de nova concentração para medicamentos específicos

Art. 174 Refere-se à categoria medicamentos específicos.

Art. 175 A petição de inclusão de nova concentração para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do princípio ativo e do produto acabado referente ao 1º lote incluindo especificações e referências bibliográficas (caso haja alteração de metodologia analítica, anexar respectiva validação);
- II. Relatório de produção;
- III. Especificação do material de acondicionamento primário;
- IV. Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes;
- V. Texto de bula atualizado;
- VI. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas, para concentrações novas no país ou para concentrações que não se enquadram dentro dos limites já estabelecidos em legislação vigente;
- VII. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);
- VIII. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, quando aplicável;
- IX. Testes de controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral.

Art. 176 Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 175, as seguintes regras:

- I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 177 A inclusão de nova concentração para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XVIII

DA INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÊUTICA

Art. 178. Refere-se à inclusão de nova forma farmacêutica para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica.

Seção I

Da inclusão de nova forma farmacêutica no país

Art. 179 Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 180 A petição de inclusão de nova forma farmacêutica no país deve ser acompanhada dos relatórios técnicos e de toda a documentação nos termos da legislação vigente sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 181 A inclusão de nova forma farmacêutica no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Da inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país

Art. 182 Refere-se a medicamentos similares.

Art. 183 A petição de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I. Laudo analítico de controle de qualidade do princípio ativo e do produto acabado referente ao 1º lote incluindo especificações e referências bibliográficas, caso haja alteração de metodologia analítica anexar respectiva validação;
- II. Relatório de produção;
- III. Relatório de equivalência farmacêutica;
- IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável;
- V. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência quando aplicável;
- VI. Especificação do material de acondicionamento;
- VII. Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes;
- VIII. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);

IX. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, quando aplicável;

X. Testes de controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume.

Art. 184 Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 183, as seguintes regras:

I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 185 A inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Da inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos

Art. 186 Refere-se a inclusão de nova forma farmacêutica para categoria de medicamentos específicos.

Art. 187 A petição de inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Laudo analítico de controle de qualidade do princípio ativo e do produto acabado referente ao 1º lote incluindo especificações e referências bibliográficas (caso haja alteração de metodologia analítica, anexar respectiva validação);

II. Relatório de produção;

III. Especificação do material de acondicionamento;

IV. Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes;

V. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);

VI. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, quando aplicável;

VII. Testes de controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral;

VIII. Texto de bula atualizado;

IX. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas, para forma farmacêutica nova no país.

Art. 188 Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 187, as seguintes regras:

I. Demonstrar, com metodologia adequada, que não houve qualquer mudança na distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula.

Art. 189. A inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XIX

DA ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Art. 190 Refere-se à alteração do texto de bula de medicamento novo, medicamento específico sem bula padrão e medicamento de referência já registrado que não tenha sido contemplada em legislação específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Art. 191 A petição de alteração do texto de bula deve ser acompanhada do novo texto de bula.

Art. 192 A alteração do texto de bula de medicamento novo, medicamento específico sem bula padrão e medicamento de referência já registrado que não tenha sido contemplada em legislação específica

ou que não seja decorrente de alteração pós-registro só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XX DA ALTERAÇÃO DE ROTULAGEM

Art. 193 Refere-se à alteração da rotulagem dos medicamentos já registrados que não tenha sido contemplada em legislação específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Art. 194 A petição de alteração de rotulagem deve ser acompanhada do novo lay-out de rótulo e embalagem.

Art. 195 A alteração de rotulagem dos medicamentos já registrados que não tenha sido contemplada em legislação específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XXI DA ALTERAÇÃO DE NOME COMERCIAL

Art. 196 Refere-se à alteração do nome comercial de medicamentos já registrados.

Art. 197 A petição de alteração de nome comercial deverá ser acompanhada de declaração de não comercialização do produto.

Art. 198 A alteração de nome comercial só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XXII DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO

Art. 199 Refere-se à suspensão temporária da fabricação de um produto registrado não implicando o cancelamento do seu registro.

Art. 200 Exceto em situações emergenciais, a solicitação deverá ser protocolizada com 180 dias de antecedência da paralisação de fabricação.

Art. 201 A suspensão temporária da fabricação de um produto registrado só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XXIII DA REATIVAÇÃO DA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO

Art. 202 Refere-se à solicitação de retomada da fabricação de um produto já registrado.

Art. 203 Nos casos em que a suspensão da fabricação foi motivada pelo não atendimento de requerimentos técnicos, a reativação da fabricação ficará condicionada ao cumprimento dos requerimentos que motivaram a suspensão.

Art. 204 A reativação da fabricação de medicamento só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XXIV DO CANCELAMENTO DO REGISTRO

Seção I Do cancelamento de registro da apresentação do medicamento

Art. 205 Refere-se ao cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento.

Art. 206 O cancelamento do registro da apresentação do medicamento só poderá ser implementado após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II
Do cancelamento de registro do medicamento

Art. 207 Refere-se ao cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.

Art. 208 O cancelamento do registro do medicamento só poderá ser implementado após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XXV
**DA EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA
OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO**

Art. 209 As petições a que se refere este capítulo devem ser acompanhadas da lista dos locais que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico do detentor do registro.

Art. 210 As alterações a que se refere este capítulo podem ser implementadas imediatamente após a protocolização da petição.

Capítulo XXVI
DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 211 As empresas abrangidas por esta Resolução terão o prazo de 180 (cento e oitenta) dias, contados a partir da data de sua publicação, para promover as adequações necessárias ao Regulamento Técnico.

Art. 212 As decisões da Anvisa quanto à avaliação das solicitações pós-registro serão objeto de publicação em Diário Oficial da União, ou em outro meio de divulgação institucional, quando aplicável.

Art. 213 Nos casos de alterações e inclusões não previstas nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos requisitos especificados, ficará a critério da Anvisa estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

Art. 214 A Anvisa poderá solicitar documentos adicionais quando julgar necessário.

Art. 215 Em havendo guia específico, este deverá ser atendido e as respectivas provas deverão ser apresentadas.

Art. 216 Recomendações da Anvisa para o pós-registro de medicamentos estarão disponibilizadas para consulta no site desta Agência.

Art. 217 O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no regulamento por ela aprovado 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. 218 Ficam revogadas a Resolução - RE nº. 893, de 29 de maio de 2003, a Resolução - RE nº. 321, de 13 de setembro de 2004; a Resolução - RE nº. 215, de 24 de junho de 2004; a Resolução - RE nº.1316, de 31 de maio de 2005; a Resolução - RE nº. 2328, de 20 de setembro de 2005; a Instrução Normativa - IN nº. 1, de 21 de março de 2007; a Instrução Normativa - IN nº. 10, de 21 de agosto de 2007; e a Instrução Normativa - IN nº. 3, de 4 de junho de 2008.

Art. 219 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

Anexo I
Justificativa da solicitação

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Declaro que nenhuma mudança, além da acima proposta, será realizada e que as informações constantes no texto de bula e rotulagem serão alteradas de acordo com a solicitação acima descrita e serão realizadas somente após a aprovação por esta ANVISA
Responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa
2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluído o argumento técnico para a realização da alteração

Quando pertinente a empresa deverá anexar documentação comprobatória da motivação

Anexo II
Anexo de Excipientes

Determina os critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em alteração menor, moderada e maior de excipientes.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata

- a) Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;
- b) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deve ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação. As porcentagens da tabela estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potencia declarada na rotulagem. O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada;

Tabela I – Excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	± 5,0	± 10,0
2. Desintegrante		
2.1. Amido	± 3,0	± 6,0
2.2. Outros	± 1,0	± 2,0
3. Aglutinante	± 0,5	± 1,0
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou cálcio	± 0,25	± 0,5

4.2. Outros	± 1,0	± 2,0
5. Deslizante		
5.1. Talco	± 1,0	± 2,0
5.2. Outros	± 0,1	± 0,2
6. Filme de revestimento	± 1,0	± 2,0

O efeito aditivo das alterações dos excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada

- Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;
- A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deve ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação. As porcentagens da tabela estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potencia declarada na rotulagem. O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada;
- A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações nos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada deve atender o 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;

Tabela I – Excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	± 5,0	± 10,0
2. Desintegrante		
2.1. Amido	± 3,0	± 6,0
2.2. Outros	± 1,0	± 2,0
3. Aglutinante	± 0,5	± 1,0
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou cálcio	± 0,25	± 0,5
4.2. Outros	± 1,0	± 2,0
5. Deslizante		
5.1. Talco	± 1,0	± 2,0
5.2. Outros	± 0,1	± 0,2
6. Filme de revestimento	± 1,0	± 2,0

O efeito aditivo das alterações dos excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.

Tabela II - Excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
I.Medicamentos de janela terapêutica estreita	± 5,0	n/a*
II.Outros	± 5,0	± 10,0

O efeito aditivo das alterações dos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.

* Para medicamentos de janela terapêutica estreita qualquer alteração acima de 5% nos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco constituirá alteração maior de excipientes.

Formas farmacêuticas semi-sólidas, loções e suspensões de via de administração tópica

- Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;
- A alteração de cada um dos excipientes e dos conservantes deve ser calculada considerando a variação da quantidade individual do excipiente registrado na formula;
- O efeito aditivo total de todas as mudanças nos excipientes deve ser calculando considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação. As porcentagens da tabela

estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potencia declarada na rotulagem. O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada;

- d) A alteração quantitativa do diluente (veículo - q.s.p.) pode ocorrer sem restrição aos limites do efeito aditivo total, caso esta alteração seja necessária devido às alterações quantitativas de excipiente mencionadas anteriormente;
- e) Serão consideradas alterações menores de excipiente a redução ou exclusão de excipientes relativos a cor, sabor ou odor;
- f) Serão consideradas alterações maiores de excipiente a alteração qualitativa de qualquer excipiente, exceto conservantes;

Tabela III – Alteração de excipientes*

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Outros	± 5,0	± 10,0
2. Conservantes	± 20,0	> ± 20,0 ou alteração qualitativa

O efeito aditivo das alterações dos excipientes não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.

* A alteração de excipientes deve ser calculada considerando a variação da quantidade individual do excipiente.

Anexo III Histórico de mudança do Produto

Cabeçalho	
Princípio Ativo	
Nome Comercial	
Formas Farmaceutica	
Concentrações	
Apresentações ¹	

Pós-Registro ²	Número do expediente e data de protocolo ³	Apresentações envolvidas na mudança	Justificativa/descrição/ razão da mudança ⁴	Data da aprovação e efetivação da mudança ⁵	Anexo referente a mudança ⁶

1. Informar todas as apresentações registradas;
2. Nome do assunto, segundo a norma vigente, preenchido de acordo com a ordem cronológica da efetivação da mudança;
3. Nos casos em que houve protocolização da mudança informar, neste campo, o respectivo número de expediente e data;
4. A empresa deverá preencher neste campo a justificativa da solicitação contemplando a descrição detalhada e a motivação, incluído o argumento técnico para realização da mudança pós-registro;
5. Informar a data de aprovação e efetivação da mudança proposta. Para solicitações pós-registro de realização imediata informar somente a data da efetivação;
6. Preencher o número do anexo referente aos documentos com os dados gerados em função da mudança de acordo com a norma vigente. O anexo deve conter os seguintes documentos:
 - a. Nos casos em que o pós-registro é reportado apenas no histórico de mudanças deverá ser anexado todos os documentos exigidos pelo assunto;
 - b. Nos casos em que for solicitado protocolo de estabilidade ou for apresentado na solicitação pós-registro estudo de estabilidade acelerado o estudo de estabilidade de longa duração deverá ser anexado quando concluído;

Anexo IV Relatório de produção

Cabeçalho	
Princípio Ativo	
Nome Comercial	
Forma Farmaceutica	
Concentração	

Fórmula mestra				
Substancia	Numero DCB, DCI ou CAS	Quantidade	% p/p da forma farmaceutica	Função na Fórmula

Informações do lote	
Tamanho do lote piloto/biolote	
Tamanho máximo aprovado	
Tamanho mínimo aprovado	
Tamanho do lote produzido	

Ordem de produção ¹

Processo produtivo	
Endereço completo (incluindo cidade, país e CNPJ)	
Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)	
Descrição do processo farmacotécnico ²	
Metodologias de controle em processo (incluindo referencia bibliográfica – Validação)	

Fluxograma de produção					
Etapa ³	Substancia ⁴	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamento	Controle em processo ⁶

Enviar ordem produção referente ao lote a ser avaliado

1. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas
2. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico
3. Indicar a ordem de adição das substancia na etapa em que esta ocorrer
4. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc.
5. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão

Anexo V Quadros Comparativos

Quadro A - Cabeçalho	
Princípio Ativo	
Nome Comercial	
Forma Farmaceutica	
Concentração	

Quadro B - Comparativo de fórmula							
Substancia	Numero DCB, DCI ou CAS	Função	Formula anterior		Formula proposta		Diferenças entre as %
			Concentração em mg	% na fórmula	Concentração em mg	% na fórmula	
Ativo							
Excipiente 01							
Excipiente 02							
Excipiente 03							

Excipiente 04						
			Peso médio =	Peso médio =		Σ das alterações em % =

Quadro C - Comparativo de tamanho do lote		
	Lote Aprovado	Lote Proposto
Tamanho do lote piloto/biolote		
Tamanho máximo		
Tamanho mínimo		
Tamanho do lote produzido		

Quadro D - Comparativo de processo de produção					
		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	Substancia ³	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamentos	Controle em processo ⁵
<i>Fluxograma de produção proposto</i>					
Etapa ²	Substancia 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
2. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico
3. Indicar a ordem de adição das substancia na etapa em que esta ocorrer
4. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc.
5. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão

Anexo VI

1. Informações que devem constar no relatório de estabilidade

Tipo de Estudo/Condições:		Produto:	
Data de início do estudo:		Apresentação:	
Nº total de amostras :		Especificação da embalagem primária:	
Fabricante do fármaco:		Local de Fabricação/Data de Fabricação:	
Lote do farmaco:		Número do Lote/tamanho do lote:	

2. Cronograma

SÓLIDOS	Especificação	Referencia do método	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
1) Aspecto			1,2 e 3		1		3		2 e 3
2) Teor			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
3)			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3

Quantificação produtos de degradação									
4) Dissolução			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
5) Limites microbianos			1,2 e 3		1		3		2 e 3
6) Dureza			1,2 e 3		1		3		2 e 3

LÍQUIDOS E SEMI-SÓLIDOS	Especificação	Referencia do método	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
1) Aspecto			1,2 e 3		1		3		2 e 3
2) Teor			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
3) Quantificação produtos de degradação			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
4) pH			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
5) Sedimentação pós agitação em suspensões			1,2 e 3		1		3		2 e 3
6) Claridade em soluções			1,2 e 3		1		3		2 e 3
7) Separação de fase em emulsões e cremes			1,2 e 3		1		3		2 e 3
8) Perda de peso em produto de base aquosa			1,2 e 3		1		3		2 e 3
9) Limites microbianos			1,2 e 3		1		3		2 e 3

1 - Acelerado

2 - Longa

3 - Acompanhamento

- a. A empresa deverá incluir os testes adicionais necessários para a avaliação do produto;
- b. Estudo adicionais tais como, fotoestabilidade, validade do produto após reconstituição/diluição e estabilidade após abertura da embalagem, devem ser incluídos no relatório de estabilidade de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;
- c. Quando algum dos ensaios supracitados não se aplicar ao produto, a empresa deverá enviar justificativa técnica sobre a ausência do mesmo;

Anexo VII Materiais de acondicionamento

- Frascos para produtos sólidos, semi-sólidos e líquidos não estéreis
 - Poliestireno para PVC, polietileno, polipropileno ou vidro;
 - PVC para polietileno, polipropileno ou vidro;
 - Polietileno para polietileno de maior densidade vidro ou polipropileno de densidade superior a 0,89;
 - Qualquer mudança entre vidro, metal, polipropileno de densidade superior a 0,89 e polietileno de densidade superior a 0,95.

Condições específicas:

Semi-sólidos e líquidos só serão aceitos caso sejam base aquosa e não contenham solventes orgânicos; O material de acondicionamento proposto deve possuir propriedade de barreira a luz equivalente ao que esta sendo comparado ou deve ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica com evidencia científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a nova embalagem primaria não permite a passagem de luz..

- Blisters para produtos sólidos e semi-sólidos não estéreis
 - PVC para PVC/PVDC ou PVC/PCTFE ou PVC/PVDC/PE
 - PVC/PVDC para PVC/PCTFE ou PVC/PVDC/PE
 - PP para PVC/PVDC ou PVC/PVDC/PE
 - PVC para PP
 - Qualquer plástico para blister ou strip alumínio/alumínio

O material de acondicionamento proposto deve possuir propriedade de barreira a luz equivalente ao que esta sendo comparado ou deve ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica com evidencia científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a nova embalagem primaria não permite a passagem de luz..