

Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
Anvisa

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:
RDC 73/2016

MEDICAMENTOS

2ª edição
Brasília, 05 de outubro de 2016

Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos

Ana Carolina Moreira Marino de Araújo

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Patricia Ferrari Andreotti

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. ESCOPO	3
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS	3
3.1. DISPOSIÇÕES INICIAIS	3
3.2. CLASSIFICAÇÃO, PROTOCOLO E IMPLEMENTAÇÃO.....	4
3.3. DOCUMENTAÇÃO.....	9
3.4. HMP	14
3.5. DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS	16
3.6. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 1 (IFA).....	16
3.7. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 2 E 3 (TESTES E MÉTODOS).....	21
3.8. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 4 (COMPOSIÇÃO).....	26
3.9. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 5 (LOCAL DE FABRICAÇÃO).....	31
3.10. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 6 (PROCESSO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE).....	32
3.11. ANEXO I – MUDANÇAS DOS TIPOS 7 E 8 (EMBALAGEM E APRESENTAÇÃO COMERCIAL).....	43
3.12. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 9 (PRAZO DE VALIDADE E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO)	47
3.13. ANEXO I- MUDANÇA DO TIPO 10 (INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO).....	48
3.14. PARECER TÉCNICO DA EMPRESA – PATE	49
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	53
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	54

1. INTRODUÇÃO

A Resolução RDC 73, de 7 de abril de 2016 foi publicada no Diário Oficial da União de 8 de abril de 2016. A Resolução dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

Este documento tem o objetivo de sanar as dúvidas mais frequentes relacionadas a esta Resolução e aos procedimentos para mudanças pós-registro dos medicamentos dentro do seu escopo.

2. ESCOPO

Este documento se aplica ao cumprimento da RDC 73/2016, durante o seu período de vigência.

Ressalta-se que a Resolução se aplica somente a medicamentos classificados como novos, genéricos e similares.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. DISPOSIÇÕES INICIAIS

3.1.1. Qual a diferença entre procedimento ordinário e procedimento simplificado?

Conforme os conceitos da RDC 73/2016:

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

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

(...)

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

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

Portanto, as petições que seguirem o procedimento simplificado podem ser implementadas imediatamente, podendo ou não requerer protocolo individual.

Em um primeiro momento, todas as empresas estão autorizadas a utilizar o procedimento simplificado, ou seja, a implementar imediatamente as petições que são assim classificadas na norma. Caso seja suspensa deste procedimento, a empresa fica impedida de implementar imediatamente qualquer mudança pós-registro, devendo peticionar e aguardar análise para todas elas, inclusive aquelas classificadas como de implementação imediata.

É importante ressaltar que, para as petições que não são de implementação imediata, não é autorizada a implementação antes da aprovação da Anvisa, nem mesmo para as empresas que estão autorizadas a seguir o procedimento simplificado.

3.2. CLASSIFICAÇÃO, PROTOCOLO E IMPLEMENTAÇÃO

3.2.2. A classificação de uma mudança como de implementação imediata permite que a mudança seja implementada a qualquer momento pela empresa?

Não. A classificação de uma mudança como de implementação imediata, nos termos da Resolução, permite que ela seja implementada apenas depois que todas as provas requeridas estejam anexadas ao Histórico de Mudanças do Produto (HMP) na empresa ou no protocolo individual, conforme o caso. A data da anexação da documentação ao HMP na empresa e do protocolo individual, será considerada a data de implementação para as mudanças de implementação imediata. A efetivação de qualquer mudança pós-registro, inclusive as de implementação imediata, antes que as provas requeridas estejam anexadas configura descumprimento à Resolução e pode ser enquadrada como infração nos termos do Art. 44.

3.2.3. Em que momento se caracteriza a implementação da mudança?

A implementação de uma mudança pós-registro se caracteriza nos seguintes momentos:

- **Para as mudanças no método (tipo 2 e 3):** no momento em que é liberado um lote no CQ do Brasil ou é analisado um tempo em estudo de estabilidade utilizando-se ou deixando de se utilizar o teste/método conforme a mudança proposta.
- **Para as demais mudanças:** no momento em que é fabricado ou importado um lote industrial com a mudança proposta.

Não são considerados como implementação os lotes fabricados ou importados e as análises utilizadas exclusivamente para obtenção das provas previstas na Resolução.

Cabe ressaltar que, de acordo com a Lei nº 6.437/1977, Art. 10 constituem infração sanitária:

IV - extrair, produzir, fabricar, transformar, preparar, manipular, purificar, fracionar, embalar ou reembalar, importar, exportar, armazenar, expedir, transportar, comprar, vender, ceder ou usar alimentos, produtos alimentícios, medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, produtos dietéticos, de higiene, cosméticos, correlatos, embalagens, saneantes, utensílios e aparelhos que interessem à saúde pública ou individual, sem registro, licença, ou autorizações do órgão sanitário competente ou contrariando o disposto na legislação sanitária pertinente:

pena - advertência, apreensão e inutilização, interdição, cancelamento do registro, e/ou multa;

XVI - alterar o processo de fabricação dos produtos sujeitos a controle sanitário, modificar os seus componentes básicos, nome, e demais elementos objeto do registro, sem a necessária autorização do órgão sanitário competente:

pena - advertência, interdição, cancelamento do registro da licença e autorização, e/ou multa;

Entende-se data da importação como a data de desembaraço do produto, ou seja, data que ele foi nacionalizado.

3.2.4. Em relação ao período compreendido entre a submissão e o prazo de implementação, que pela nova RDC será de 180 dias, quais atividades podem ser exercidas durante esse período? Por exemplo, no caso de uma alteração de local de fabricação de medicamento nacional, é possível fabricar no novo local, desde que as atividades de expedir e distribuir não sejam realizadas, isto é, é possível tomar as providências para que o medicamento seja comercializado tão logo o prazo expire? E no caso de medicamento importado, quais atividades seriam possíveis?

Ressalta-se que o prazo de 180 dias para implementação descrito no Art. 7º, §1º se aplica às mudanças que aguardam análise. Para mudanças de implementação imediata, entende-se que não há sentido em protocolar a mudança e depois aguardar para sua implementação, já que a empresa pode protocolar as mudanças ou adicioná-las ao HMP somente quando pretende efetivamente implementá-las.

Ainda, o prazo de 180 dias é o prazo máximo para implementação; assim, não há impedimento de que a empresa faça a implementação após a aprovação, mas antes de completar 180 dias.

Quanto ao que se considera “implementação”, sugerimos consultar a pergunta correspondente.

3.2.5. Quais os critérios para classificar uma mudança como concomitante?

Para que uma mudança seja concomitante a outra, ela deve cumprir com ambos os requisitos abaixo:

1. Ser decorrente da mudança principal;
2. Estar explícita na Resolução a previsão de que esta mudança possa ser concomitante.

Para melhor ilustração, seguem os exemplos abaixo:

Exemplo 1: a empresa propõe substituir o fornecedor do IFA por outro, que tem processo de produção diferente e não é do mesmo grupo farmacêutico – esta mudança se enquadra como 1.c., com alteração concomitante do processo de produção do IFA, pois a mudança no processo é consequência da mudança do fornecedor e está prevista na norma.

Exemplo 2: a empresa propõe uma mudança maior de excipiente para um comprimido revestido, e em consequência desta mudança precisa adicionar um equipamento de capacidade diferente, porém com baixíssimo impacto potencial na qualidade. A mudança no equipamento, mesmo que enquadrada como menor, **não** é concomitante à mudança maior de excipiente, porque a mudança 4.j. não prevê mudança concomitante de equipamentos. A mudança menor de equipamento, neste caso, deve ser considerada paralela, descrita na justificativa da mudança maior de excipientes e informada em HMP somente após aprovação da mudança maior de excipientes.

Exemplo 3: a empresa propõe uma mudança menor de sulco e um pequeno ajuste no tempo de agitação do granulado, que foi avaliado como de pequeno impacto potencial na qualidade do produto e poderia ser considerada uma mudança menor de processo de produção. Embora seja previsto no item 4.d. que uma mudança menor no processo de produção possa ser concomitante à mudança menor de sulco, neste caso a mudança **não** seria concomitante, pois não é decorrente da outra. As mudanças

poderiam ser protocoladas como paralelas, inclusive com avaliação do impacto somado das duas mudanças.

3.2.6. O Art. 7º da Resolução define que o prazo para implementação é de 180 dias. Como este prazo se aplicará no caso de inclusões, nos quais a condição anterior continua sendo praticada?

Para mudanças caracterizadas como inclusões, tais como inclusão de local de fabricação do IFA ou do medicamento, como a condição aprovada até antes da mudança continuará sendo tido como aprovada, não é necessário considerar o prazo para implementação. O prazo deve ser considerado no caso de mudanças que caracterizam alteração ou substituição, como mudanças de composição, ou mesmo substituição de locais de fabricação.

3.2.7. Caso seja pleiteada uma alteração de local de fabricação de medicamento de liberação convencional e uma alteração de equipamento que não seja apenas de capacidade e automação, esta mudança poderá ser concomitante com a de local? Elas poderão ser de implementação imediata?

A mudança de equipamento não será considerada concomitante com a de local de fabricação. As mudanças devem ser consideradas paralelas, e o enquadramento de cada uma delas deverá ser feito conforme o caso. Também deverá ser feita avaliação do efeito aditivo das mudanças individuais, conforme preconizado no Art. 9º, § 2º. Após avaliação do enquadramento individual das duas mudanças e do efeito aditivo, elas poderão ser consideradas duas mudanças paralelas de implementação imediata ou uma mudança de implementação imediata paralela com uma mudança que aguarda análise. Neste segundo caso, deve ser informado na justificativa da mudança que aguarda análise que haverá mudança paralela, as duas mudanças devem aguardar análise, e o protocolo em HMP da mudança de implementação imediata deverá ser feito somente após aprovação da que aguarda análise. Deve ser apresentada documentação única que contemple todas as provas relativas a cada assunto um dos assuntos de petição.

3.2.8. Como proceder no caso de dúvidas quanto ao enquadramento da mudança, ou mudança não prevista na Resolução?

Primeiramente, deve-se entrar em contato com a GEPRE através do canal Anvis@tende, informando desde já as particularidades do caso: produto, empresa e descrição detalhada da mudança, inclusive com sua motivação, análise de risco e sugestão de enquadramento da mudança.

Ao receber a demanda, a GEPRE poderá:

- Concordar com o enquadramento da empresa, manifestando-se através de resposta à demanda;
- Discordar do enquadramento da empresa, também se manifestando em resposta à demanda e sugerindo novo enquadramento;
- Solicitar informações adicionais;
- Solicitar marcação de reunião via Sistema Parlatório.

Recomenda-se que as empresas procurem primeiramente uma resposta consultando o Perguntas e Respostas da RDC 73/2016 que será periodicamente atualizado. Caso a dúvida não seja esclarecida, deve-se buscar informações pelo canal Anvis@tende, somente nos casos em que a GEPRE solicitar a marcação de reunião, a empresa deve realizar o pedido de agendamento no Sistema Parlatório.

3.2.9. O Art. 6º, § 1º informa que a petição relacionada a mudanças de implementação imediata pode ser ratificada ou indeferida. Não será possível a emissão de exigência para este tipo de petição?

Poderá ser exarada exigência para este tipo de petição, nos termos da RDC 204/2005. O Parágrafo em questão se refere ao destino final da petição, após análise e, se aplicável, emissão de exigência.

3.2.10. Como deve ser feito o protocolo de petições paralelas?

O peticionamento deve ser referente a cada um dos assuntos, com recolhimento de taxa separadamente para cada um (devendo a empresa anexar os comprovantes de pagamento sequencialmente, para facilitar a verificação). Serão criados expedientes para cada uma das solicitações, que serão analisadas conjuntamente.

A empresa deverá preencher um **único formulário FP2** para cada apresentação envolvida no pós-registro e no **campo H** deverá identificar, utilizando a descrição e o código de assunto pertinente, as alterações pretendidas, como exemplificado abaixo.

H	Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)					
01	1	X	X	X	X	GENÉRICO - Mudança maior de excipiente de formas farmacêuticas sólidas
02	1	X	X	X	X	GENÉRICO - Alteração maior do processo de produção do medicamento

A descrição das alterações paralelas e sua correlação devem ser descritas na justificativa e deve-se suprimir a documentação repetida.

3.2.11. Como devo realizar o cálculo para o enquadramento da mudança de excipientes de formas farmacêuticas sólidas?

O cálculo deve ser realizado conforme o exemplo da tabela abaixo, considerando-se a coluna “fórmula registro” como a formulação que comprovou segurança e eficácia e a coluna “fórmula proposta” como a formulação que se quer registrar.

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

Função	Farmaco/exipientes	Nível da Alteração	Formula Registro	% p/p	Formula Proposta	% p/p	Diferença p/p	Diferença p/p em Módulo	Soma das Alterações
Ativo	Ativo	n/a	500,000	69,54	500,000	69,54	n/a	n/a	n/a
Diluyente	Celulose Microcristalina	Menor	122,500	17,04	154,500	21,49	-4,45%	4,45%	4,45
Aglutinante	Hipromelose	Maior	90,000	12,52	58,000	8,07	-4,45%	4,45%	4,45
Lubrificantes	Estearato de Magnésio	Menor	6,500	0,90	6,500	0,90	0,00%	0,00%	0,00
Efeito aditivo da alteração dos excipientes		Moderada	719,000		719,000		0,00%	8,90%	

Cabe ressaltar que a soma da variação da porcentagem p/p de cada uma das substâncias é feita em módulo dessa forma o efeito aditivo da alteração de excipientes é de 8,90% e não 00,00% caso a soma fosse feita considerando os sinais de “+” ou “-”. A avaliação deve ser feita para cada um dos grupos dispostos no anexo III da RDC 73/2016, e nos casos em que não houver “função” específica para o excipiente em questão o mesmo deverá ser avaliado somente para o “efeito aditivo da mudança dos excipientes”.

Se avaliarmos o exemplo em questão podemos observar que considerando os parâmetros do anexo III a variação da quantidade de celulose microcristalina é menor que 5,00%, o que caracteriza uma alteração menor, o efeito aditivo total encontra-se entre 5 e 10% sendo uma alteração moderada, e a variação da quantidade de aglutinante é superior a 1,00% o que caracteriza uma alteração maior. Dessa forma a trata-se uma mudança maior de excipientes como disposto no item 4k da RDC 73/2016.

3.2.12. Para comprimidos revestidos, como calcular o percentual de alteração para os casos em que é alterado o filme de revestimento?

Para os produtos em que o revestimento não está relacionado ao sistema de liberação modificado deve-se considerar somente o item “filme de revestimento” para a tabela I do anexo III da RDC 73/2016.

Para os produtos em que o revestimento está relacionado ao sistema de liberação modificado deve-se considerar o item “filme de revestimento” para a tabela de I, bem como atender o disposto na tabela II. Nessa última, a porcentagem p/p é calculada considerando somente as substâncias relacionadas ao sistema de liberação modificada do fármaco.

3.2.13. Entende-se por faixa do peso da forma farmacêutica a especificação de peso médio?

Sim.

3.2.14. As tabelas I e II - Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata e Modificada respectivamente têm a mesma observação do efeito aditivo das alterações: "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." O efeito aditivo para liberação imediata está correto, mesmo sendo a mesma informação para liberação modificada?

O efeito aditivo está correto. Uma vez que para formas farmacêuticas de liberação convencional não existem excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada a leitura da mesma pode ser feita da seguinte forma "O efeito aditivo das

alterações dos excipientes não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.”

3.3. DOCUMENTAÇÃO

3.3.15. É necessário sempre apresentar toda a documentação prevista no Anexo I para as mudanças?

A apresentação da documentação prevista no Anexo I é a regra. Em todos os casos, a ausência de qualquer documento previsto deve ser justificada e tecnicamente embasada podendo ser aceita ou não pela Anvisa.

3.3.16. É possível justificar a ausência de estudo de bioequivalência com base na norma de bioisenção, da mesma forma que foi feito no registro do produto?

Conforme Art. 14, §1º da Resolução, a norma de bioisenção pode ser utilizada para justificar ausência de estudos de bioequivalência. Desta forma, desde que os critérios da Resolução que trata sobre bioisenção sejam cumpridos, ela poderá ser utilizada para justificar ausência de estudos de bioequivalência.

Ressalta-se que a norma de bioisenção que pode ser utilizada como justificativa é a norma vigente no momento do protocolo da mudança pós-registro. Não será aceita justificativa de ausência de estudo de bioequivalência que seja baseada somente em norma de bioisenção já revogada, mesmo que esta norma estivesse vigente no momento do registro do produto.

3.3.17. Como e quando devem ser notificados os resultados de estabilidade fora da especificação mencionados no Art. 18?

Esses resultados devem ser notificados à Anvisa o mais breve possível após sua constatação, por meio dos seguintes códigos de assunto:

10888 MEDICAMENTO NOVO – Comunicado de resultado fora da especificação em estudo de estabilidade

10889 GENÉRICO – Comunicado de resultado fora da especificação em estudo de estabilidade

10890 SIMILAR – Comunicado de resultado fora da especificação em estudo de estabilidade

É importante que a notificação contenha:

- Descrição do(s) lote(s) envolvido(s), do(s) tempo(s) de análise e do(s) teste(s) com resultado fora da especificação;
- Relatório de estabilidade do(s) lote(s) envolvido(s), com todos os resultados até o tempo de análise que estiver disponível;
- Avaliação de impacto do resultado fora da especificação, com análise de risco para a qualidade, segurança e eficácia dos lotes do produto que se encontram no mercado;
- Ações corretivas e preventivas adotadas, ou cronograma para ações que ainda não foram adotadas;
- Informação sobre qual foi a alteração pós-registro que motivou a realização do(s) estudo(s), se aplicável.

Considerando o objetivo de controle do risco sanitário e proteção à população, recomenda-se notificar qualquer resultado fora de especificação em estudo de estabilidade que represente o produto como ele está sendo comercializado, ou seja, estudos acelerados e de longa duração associados a mudanças já implementadas e estudos de acompanhamento.

3.3.18. Qual deve ser o comparador nos perfis de dissolução ou em outros ensaios comparativos de desempenho?

Para qualquer mudança em que não haja necessidade de apresentação de estudo de bioequivalência e para medicamentos de referência em qualquer caso, o comparador é o próprio medicamento, na condição anterior à que se está pleiteando.

Para medicamentos genéricos e similares em mudanças em que seja realizado estudo de bioequivalência ou em que o perfil de dissolução substitua o estudo de bioequivalência (por exemplo, medicamentos de uso oral que contenham fármacos destinados a ação local no trato gastrointestinal conforme definido na RDC 37/2011, Art. 4º, inciso V), o comparador é o medicamento de referência apontado pela Anvisa.

3.3.19. Para medicamentos genéricos e similares, quando não houver medicamento de referência indicado pela Anvisa, como se deve proceder para realização do estudo de bioequivalência?

A empresa deve solicitar o quanto antes a inclusão de um medicamento na lista de medicamentos de referência. Para mais informações sobre este procedimento, consultar o seguinte link:

<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/solicitacao-de-indicacao>

Situações específicas poderão ser discutidas caso a caso.

3.3.20. Quando é solicitado perfil de dissolução comparativo, este pode ser realizado internamente pela empresa?

Não. O perfil de dissolução comparativo precisa cumprir com o disposto na RDC 31/2010, que determina em seu Art. 17:

Art. 17. O Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo deve ser realizado:

I - por Centro de Equivalência Farmacêutica devidamente habilitado pela Anvisa para essa finalidade, previamente ao Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência, quando aplicável;"

3.3.21. Quando é solicitado laudo analítico de controle de qualidade, este pode ser realizado internamente pela empresa?

Os laudos e resultados de controle de qualidade solicitados nas mudanças pós-registro devem ser emitidos pela responsável pelo controle de qualidade do produto.

3.3.22. Quando são solicitadas avaliações no tamanho e na morfologia das partículas e perfil comparativo de distribuição do tamanho de partículas, esses testes devem ser realizados em centros de equivalência farmacêutica devidamente habilitados?

Não existe obrigação normativa de que esses testes sejam realizados em Centro de Equivalência Farmacêutica, portanto esses testes podem ser realizados por empresa qualificada para realizá-los e desde que a adequabilidade dos métodos tenha sido devidamente verificada no local em que a análise será realizada, conforme o caso.

3.3.23. Quando é solicitado protocolo de validação do processo produtivo, é necessário produzir lotes e apresentar dados de validação do processo antes da aprovação do pós-registro?

Não. O protocolo de validação do processo produtivo é aquele que define como será realizada a validação (quais serão os pontos testados, em quais etapas, com quantas amostras, etc.). O relatório sumário de validação do processo é o documento finalizado, com resultados, para o qual recomendamos seguir o disposto no Guia 01/2015 da Anvisa. Nos casos em que for apresentado protocolo de validação do processo, o relatório sumário deve ser enviado posteriormente em HMP, após aprovação da petição.

3.3.24. Para os casos em que forem protocoladas, em paralelo ou como concomitantes, uma mudança de implementação imediata que requer relatório de validação do processo e uma mudança que aguarda análise e requer protocolo de validação do processo, o que deve ser apresentado?

Para estes casos, será aceito o protocolo de validação do processo, e a validação poderá ser realizada somente após aprovação das petições.

Ressalta-se que petições de implementação imediata paralelas ou concomitantes a petições que aguardam análise também deverão aguardar análise e aprovação para que possam ser implementadas.

3.3.25. Para os casos em que é solicitado protocolo de validação de processo, se a empresa já tiver o relatório de validação, este pode ser enviado, ou deve ser enviado somente o protocolo?

O relatório de validação poderá ser enviado em substituição ao protocolo, desde que seja feito para o produto exatamente conforme a condição proposta e que esteja de acordo com as normas e guias vigentes. Ressalta-se que, se for enviado relatório de validação em desacordo com as normas e guias vigentes, isso poderá impedir a aprovação do pós-registro, mesmo este não sendo um documento solicitado para a petição, pois ele está sendo enviado em substituição a documento necessário para aprovação.

3.3.26. Conforme preconizado na RDC 73/2016, item 5, letra d, a substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional é de implementação imediata após protocolo e requer a apresentação do relatório sumário de validação de processo e as outras petições paralelas que pretendemos protocolar (mudança maior de excipiente, mudança maior do processo de produção e substituição de fabricante de fármaco) devem aguardar manifestação favorável dessa ANVISA, requerendo a apresentação do protocolo de validação do processo. Considerando que as petições de alterações pós-registro serão

protocoladas paralelamente e que vamos aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação de todas as petições (inclusive a de alteração de local), entende-se que é permitido protocolar as alterações pós-registro supracitadas apresentando o protocolo de validação de processo e após o deferimento das petições, apresentar o relatório sumário de validação no Histórico de Mudança do Produto como informação suplementar. O entendimento está correto?

Sim, o entendimento está correto.

3.3.27. O que se considera “mesmo processo produtivo” das diferentes concentrações, descrito no Art. 22?

Considera-se que diferentes concentrações tem o mesmo processo produtivo quando todas as etapas de processo produtivo são iguais, excetuando-se apenas aquelas que caracterizam a concentração. São exemplos de concentrações com o mesmo processo produtivo:

- Aquelas que podem ser fabricadas a partir da compressão de um mesmo granulado, somente com diferentes tamanhos (no caso de comprimidos);
- Aquelas que podem ser fabricadas a partir do enchimento das cápsulas de diferentes quantidades da mesma mistura (no caso de cápsulas);
- Aquelas que se diferenciam apenas na quantidade de ativo adicionado à mesma solução ou suspensão (no caso de soluções ou suspensões);

3.3.28. O Art. 23 determina a necessidade de justificar a não apresentação de todas as combinações possíveis. Para quais provas isso será necessário, e qual discussão é esperada pela Anvisa?

Essa justificativa (ou a apresentação das provas com as combinações possíveis) é esperada para qualquer prova ou ensaio realizado com o produto, sendo que cada um deles pode ter uma justificativa diferente para sua ausência.

3.3.29. É possível não apresentar uma avaliação das combinações possíveis quando não vai haver combinações?

Sim. Neste caso, a empresa deve deixar claro no PATE que não vai haver combinações das condições aprovadas. Por exemplo: quando existirem dois locais de fabricação do medicamento (A e B) e dois locais de fabricação do IFA (C e D), a empresa pode apenas apresentar dados relativos ao produto fabricado em A com IFA fabricado no local C e ao produto fabricado em B com IFA fabricado em D, confirmando que não vai haver utilização do IFA fabricado em C pelo fabricante B nem do IFA fabricado em D pelo fabricante A.

Ressalta-se que, neste caso, a situação aprovada será definida exatamente conforme descrito pela empresa, sem a possibilidade de combinações.

3.3.30. O Art. 24 menciona que serão verificadas as condições de Boas Práticas de Fabricação da empresa. Quais condições serão verificadas?

Serão verificadas aquelas condições que são pertinentes à mudança, especificamente no momento em que os documentos foram gerados. Por exemplo, para petições nas quais é necessário enviar dossiê de produção, o cumprimento da norma vigente de Boas Práticas de Fabricação será verificado especificamente no tocante às linhas de produção referentes à forma farmacêutica daquele lote no momento em que foi produzido. No caso de se verificar que nas linhas de produção de determinada forma farmacêutica existem ocorrências graves identificadas em inspeção de BPF na época da fabricação dos lotes, podem ser gerados questionamentos via exigência técnica ou invalidação das provas caso comprovado que os lotes foram produzidos em condições inadequadas; para petições nas quais é necessário enviar documentos de análise (controle de qualidade ou estabilidade), o cumprimento da norma vigente de Boas Práticas de Fabricação será verificado especificamente quanto aos requisitos de controle de qualidade, no momento em que as análises foram realizadas, bem como quanto ao cumprimento dos requisitos de BPF (por exemplo a qualificação das câmaras de estabilidade, HPLC, etc) durante a realização dos ensaios. Informações sobre ocorrências graves disponíveis em relatórios de inspeção de BPF, que gerem suspeita de que os ensaios foram realizados em condições não adequadas, poderão gerar questionamentos via exigência técnica ou invalidação das provas.

3.3.31. Quando a norma solicita o protocolo do estudo de estabilidade, posso apresentar apenas o estudo de longa duração?

Sim. De acordo com as normas e guias vigentes quanto a estudos de estabilidade, apenas o estudo de estabilidade de longa duração será exigido.

3.3.32. Para os casos em que é solicitado relatório de estudo de estabilidade, é necessário apresentar estudos acelerado e de longa duração? Até que tempo?

É necessário apresentar estudos de estabilidade que permitam, ao menos, a concessão de um prazo de validade provisório. Por isso, entende-se ser necessário apresentar pelo menos estudos acelerados completos (até 6 meses) e estudos de longa duração em andamento (até 6 meses). Os estudos serão para 1 ou 3 lotes, conforme solicitado para a mudança específica.

Caso sejam apresentados estudos nessas condições (acelerado e longa até 6 meses), será possível estabelecer um prazo de validade provisório **máximo** de 24 meses. Isso significa que o prazo dependerá dos resultados apresentados, de uma eventual tendência de degradação e do prazo já aprovado para o produto.

Conforme Art. 19, caso o prazo de validade aprovado para o produto seja maior (36 meses, por exemplo), diante da apresentação de estudo nessas condições o prazo será reduzido para 24 meses.

O prazo será mantido nos casos em que é solicitado protocolo de estudo de estabilidade ou quando apresentados estudos de estabilidade concluídos.

3.3.33. Em que momento devo iniciar o estudo de estabilidade para o qual apresentei protocolo?

Os estudos de estabilidade devem ser realizados com o(s) primeiro(s) lotes fabricados após a mudança. Nos casos em que a protocolização da mudança exija provas

específicas, é recomendável que o lote que foi submetido aos testes seja utilizado para a realização de estudo de estabilidade.

3.3.34. Como deve ser realizado o perfil comparativo de impurezas? Este teste deve ser realizado em laboratório REBLAS?

O perfil comparativo de impurezas é uma análise quantitativa e qualitativa dos perfis de impureza encontrados para cada fabricante do fármaco ou rota de síntese utilizada. Nesta análise a empresa deverá avaliar se ocorreram alterações quantitativas ou qualitativas das impurezas e posteriormente realizar uma análise do impacto dessas variações no processo produtivo, controle de qualidade, estabilidade do produto e metodologia de análise e especificações do produto acabado.

Cabe lembrar que em qualquer alteração que a empresa realizar deverá atender a legislação de validação de metodologia analítica vigente.

Não será necessária nova validação nos casos em que a análise do perfil comparativo de impurezas não resultar em alterações no controle de qualidade, estabilidade do produto e metodologia de análise e especificações do produto acabado.

Não será necessário que o perfil comparativo de impurezas seja realizado por laboratório REBLAS.

3.4. HMP

3.4.35. As petições classificadas como de HMP só poderão ser implementadas após o protocolo do HMP?

Não. Conforme as definições da Resolução, o HMP é um documento disponível na empresa. As petições classificadas como de HMP podem ser implementadas a partir do momento que todas as provas requeridas estiverem anexadas ao HMP presente na empresa, mesmo que a data de protocolo deste HMP ainda não tenha chegado. Por exemplo:

- Empresa pretende realizar uma mudança menor de processo de produção;
- Empresa realiza todos os testes necessários e anexa as provas ao HMP em 15/08/2017;
- O mês de aniversário do registro do produto é abril de 2018;
- A empresa passa por inspeção de pós-registro em 18/09/2017.

Neste caso, a implementação está autorizada a partir de 15/08/2017. O HMP deve ser protocolado na Anvisa em abril de 2018, com esta mudança informada e todas as provas anexadas. Na inspeção de pós-registro, caso a referida mudança já tenha sido implementada, a empresa deve apresentar *in loco* o HMP com todas as provas necessárias.

3.4.36. A lista de lotes à qual se refere a alínea a do inciso II do Art. 29 deve ser apresentada também para medicamentos clones? Quais lotes devem constar nessa lista?

Esta lista deve ser apresentada em todos os casos, inclusive para medicamentos clones. Devem ser listados os lotes fabricados ou importados destinados à detentora do registro do medicamento ao qual o HMP se refere.

3.4.37. Como proceder no caso de HMP protocolado, por engano, sem alguma das informações previstas no Art. 29?

O protocolo do HMP sem as informações previstas no Art. 29 configura descumprimento da Resolução e pode ser enquadrado em seu Art. 44.

Caso seja percebida pela empresa a falta de alguma informação ou dado no HMP, a informação faltante deve ser imediatamente protocolada em um novo HMP, mesmo que antes de 1 ano após o HMP anterior com falta de informações.

3.4.38. É obrigatória apresentação de PATE em todos os HMP?

Não. A apresentação do PATE é obrigatória quando há mudanças pós-registro dentro do período compreendido no HMP, sendo um PATE para cada mudança ou conjunto de mudanças concomitantes / paralelas. Não é necessário haver PATE em um HMP sem mudanças pós-registro.

3.4.39. De acordo com A RDC 73/2016, a especificação do produto terminado é um documento obrigatório no HMP anual do produto. Como proceder quando não houver atualização nas especificações?

Conforme Art. 29, inciso II, alínea b, deve ser enviada a “última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento, conforme aprovado”. Se não houve mudança, deve se enviar a mesma versão enviada no HMP anterior, que continua sendo a última versão.

3.4.40. Como proceder para realizar duas mudanças paralelas, no caso em que uma deve ser peticionada e outra deve apenas ser incluída no HMP?

Exemplificaremos com uma situação em que a empresa pretende realizar uma alteração de local de fabricação de medicamento estéril e uma inclusão menor de tamanho de lote

No momento da protocolização da petição de “alteração de local de fabricação” a empresa deverá apresentar toda a documentação necessária para as duas petições e descrever na justificativa técnica tanto a alteração de local de fabricação, como a inclusão de um novo tamanho de lote.

Na época do protocolo do HMP a empresa deverá preencher uma linha para cada mudança, separadamente, após o deferimento da alteração de local de fabricação.

Ressalta-se que quando uma mudança de HMP for paralela ou concomitante a uma mudança que não é de implementação imediata, nenhuma das duas poderá ser implementada antes da aprovação, portanto ainda não deve ser inserida no protocolo do HMP na Anvisa, porém deve estar disponível no HMP da empresa. Deve ser sinalizado no PATE da mudança principal quais são as mudanças paralelas ou concomitantes e deve ser apresentada documentação que contemple todas as mudanças. Após aprovação, a mudança de implementação imediata deve ser protocolada em HMP com a informação de que se trata de mudança paralela ou concomitante à mudança que já foi aprovada.

Quando uma mudança de implementação imediata com protocolo individual for paralela a uma mudança que não é de implementação imediata, ambas devem ser

protocoladas com documentação única que contemple todas as mudanças, e ambas deverão aguardar análise para implementação.

3.4.41. Como deverá ser preenchido o HMP no caso de medicamentos clones?

No caso de medicamentos clones, deve ser respeitado o disposto no Art. 20 da RDC 31/2014 (que dispõe sobre medicamentos clones):

Art. 20. O protocolo do Histórico de Mudança do Produto - HMP, referente ao processo clone, deverá ocorrer em até 30 (dias) dias após o protocolo do HMP do processo matriz, independentemente da data de vencimento do registro do medicamento objeto do processo clone.

Todas as mudanças pós-registro de HMP, com exceção daquelas descritas no §3º do Art. 17 da RDC 31/2014, devem ser necessariamente protocoladas no HMP do clone da mesma forma que foram no HMP do medicamento matriz.

3.5. DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

3.5.42. Os HMP protocolados após a vigência da Resolução poderão conter mudanças de acordo com a RDC 48/2009?

Sim, desde que estas tenham sido implementadas antes da vigência da RDC 73/2016 (antes de 7 de agosto de 2016).

Mudanças efetivadas na vigência da RDC 48/2009 devem seguir ao disposto na RDC 48/2009, tanto no que se refere ao enquadramento quanto no tocante às provas apresentadas.

3.5.43. Petições protocoladas em decorrência de exigências de alterações pós-registro ou renovação de registro podem ser implementadas imediatamente?

Todas as petições de mudanças pós-registro, inclusive aquelas protocoladas em decorrência de exigência, devem seguir ao disposto na RC 73/2016. Portanto, se a mudança não for enquadrada como de implementação imediata, mesmo neste caso será necessário aguardar análise e aprovação da Anvisa.

3.6. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 1 (IFA)

3.6.44. O que seria considerado um fabricante do “mesmo grupo farmoquímico”?

Só serão consideradas empresas do mesmo grupo farmoquímico aquelas que estejam submetidas a uma mesma política global de garantia da qualidade. Entende-se que isso é possível nos seguintes casos:

- Tanto o fabricante proposto quanto o aprovado são subsidiários do grupo multinacional A, que tem uma política global de garantia da qualidade. Ambas as empresas respondem a uma matriz.
- O fabricante proposto é a matriz de um grupo multinacional, e o aprovado é uma subsidiária deste grupo, estando sujeito à mesma política de qualidade;

- O fabricante proposto é subsidiário de um grupo multinacional e o aprovado é a matriz deste grupo, estando o fabricante proposto sujeito à mesma política de qualidade que o anterior.

3.6.45. O fabricante de IFA importado para um medicamento nacional informa ter vendido a tecnologia de produção do respectivo IFA para outra empresa e, com isto, comunica que irá descontinuar sua produção. A empresa que comprou a tecnologia de fabricação do IFA poderá continuar fornecendo o insumo para o detentor do registro do medicamento no qual o IFA é utilizado no Brasil, porém este precisa regularizar os dados do fornecedor perante esta Agência. Dado que se trata de venda de tecnologia, havendo manutenção de todas as condições elencadas no item b do quadro 1, do Anexo I da RDC 73/2016, seria possível que a empresa enquadrasse esta alteração neste mesmo item b e não no item c, mesmo não se tratando de empresa do mesmo grupo farmacêutico?

A mudança 1.b. se aplica somente para mudanças em empresas do mesmo grupo farmacêutico. Caso isso não ocorra, a mudança deve ser enquadrada como 1.c.

3.6.46. É possível protocolar como mudanças paralelas em HMP mudança de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacêutico (1.b.) e mudança menor de produção do IFA (1.d.)?

Não. Entre as condições para mudança 1.b. consta que “Devem se manter inalterados rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes e especificações do IFA”. Portanto, se há mudança no processo de produção em paralelo, as condições da mudança 1.b. não foram cumpridas e a mudança deve ser protocolada como 1.c.

3.6.47. Quando ocorre mudança no local de fabricação do IFA (mudança 1.c.) e o local proposto tem rota de síntese diferente do aprovado, é necessário protocolar também mudança maior de processo de produção do IFA (1.e.)?

Não. Neste caso, a mudança no processo de produção do IFA é concomitante à mudança de local e não precisa ser protocolada, conforme Art. 10 da RDC 73/2016:
Art. 10. Nos casos de mudanças concomitantes, o petição deve ser referente à mudança principal e a informação sobre a mudança concomitante deve ser descrita na justificativa.

3.6.48. Qual mudança deve ser protocolada para alterações no prazo de validade e/ou nos cuidados de conservação do IFA?

Esses tipos de mudança não estão no escopo da RDC 73/2016 e não precisam ser protocoladas como mudanças pós-registro. Ressalta-se que isso não isenta a empresa de cumprir a norma vigente para estudos de estabilidade em IFA e outras normas relacionadas, como a de Boas Práticas de Fabricação.

3.6.49. Na tabela existe a informação de que fica facultado ao fabricante do IFA enviar as informações diretamente à Anvisa. Qual o procedimento para isso?

O fabricante do fármaco deve ser instruído pelo detentor do registro a enviar os dados para a Anvisa, com código de assunto conforme abaixo:

10903 GENÉRICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro

10905 MEDICAMENTO NOVO- Aditamento- Documento submetido por terceiro

10909 SIMILAR- Aditamento- Documento submetido por terceiro.

3.6.50. Qualquer mudança na rota de síntese do IFA deve ser protocolada, inclusive aquelas em etapas iniciais?

Qualquer mudança na rota de síntese do IFA deve ser protocolada, seja em HMP (no caso de mudança menor) ou por protocolo individual (no caso de mudança maior), a depender do caso. Considera-se mudança na rota de síntese qualquer mudança que ocorra em etapa posterior ao material de partida. No caso de dúvidas sobre qual é o material de partida, sugerimos consultar a Nota Técnica nº 06-001/2015 – COISC/GGINP/SUINP/ANVISA COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA.

3.6.51. Uma mudança no tamanho de lote do IFA pode ser considerada mudança menor?

Este tipo de mudança pode ser enquadrado como 1.d. desde que cumpra com os critérios estabelecidos para esta mudança.

3.6.52. Como proceder nos casos em que o fabricante do IFA pretende terceirizar parte de sua síntese?

Se a parte da síntese a ser terceirizada é posterior ao material de partida, considera-se uma inclusão ou substituição de fabricante do IFA, o que pode se enquadrar nas mudanças 1.b. ou 1.c. conforme o caso.

3.6.53. Nas condições da mudança 1.b. é informado que devem ser mantidas as especificações, porém tanto esta mudança quanto a 2.h. (mudança nas especificações pelo fabricante de IFA) são de implementação imediata. É possível, então, que essas mudanças sejam protocoladas paralelamente?

Para que a mudança na rota de síntese do IFA seja considerada menor, é fundamental que não haja mudança nas especificações, pois caso haja, isso significa que o risco da mudança deve ser melhor avaliado e, portanto, a mudança não pode ser enquadrada como menor. Além disso, é importante ressaltar que a mudança 2.h. se refere a alterações feitas SOMENTE pelo fabricante do IFA, ou seja, o fabricante do medicamento continua seguindo as mesmas especificações, e o IFA deve passar pelos mesmos testes quando submetido a eles pelo fabricante do medicamento. Desta forma, de maneira geral não será possível protocolar as mudanças 1.b. e 2.h. paralelamente.

A única mudança relacionada ao IFA que pode ser protocolada em paralelo à 1.b. é a atualização de especificação decorrente de atualização do compêndio que já era utilizado, pois neste caso entende-se que a mudança na especificação apenas seguiu o disposto no compêndio oficial.

3.6.54. Para as mudanças 1.c. e 1.e., é sempre necessário realizar perfil de dissolução comparativo com o medicamento de referência?

Não. O perfil de dissolução comparativo com o medicamento de referência deve ser realizado somente nos casos em que for realizado estudo de bioequivalência ou em que o perfil de dissolução substitua o estudo de bioequivalência.

3.6.55. Para IFA obtidos por via enzimática, aplicam-se as mudanças 1.d. e 1.e.?

Sim. Os conceitos das mudanças 1.d. e 1.e., assim como os demais conceitos da mudança do tipo 1, se aplicam aos IFA obtidos por qualquer via.

3.6.56. Com relação ao documento 4 (declaração do fabricante do IFA que a validação do processo foi realizada), quais são as expectativas da Anvisa quanto ao conteúdo deste documento?

Este documento deve ser uma declaração em papel timbrado do fabricante do IFA e deve conter, no mínimo, uma afirmação assinada permitindo concluir que o processo de produção pleiteado foi validado. Para tanto, recomenda-se que seja descrito um resumo do processo, ou seja, utilizada uma designação que permita concluir que a empresa se refere ao processo de produção pleiteado.

Por exemplo, se o documento está sendo enviado em uma petição de mudança de produção do IFA na qual o solvente de cristalização foi alterado de metanol para água, a declaração pode se referir ao “processo com cristalização por água”.

3.6.57. Sobre o documento 6 (laudo analítico de controle de qualidade do fabricante do medicamento) é necessário sempre realizar os testes de tamanho de partículas e polimorfismo que estão descritos? Esses testes podem ser dispensados nos casos em que o resultado é irrelevante, por exemplo, soluções?

Os testes podem ser dispensados mediante justificativa técnica. Entretanto, ressalta-se que a justificativa não deve levar em consideração apenas o produto, mas também a relevância das características do IFA para a produção. Ou seja, embora o tamanho de partículas e a forma cristalina do IFA não sejam críticos para a forma final do produto quando este é uma solução, as mudanças nessas características podem impactar o comportamento físico do IFA e comprometer o processo de produção, por exemplo, se a propriedade de deslizamento do pó for alterada, é possível que haja impacto na etapa de pesagem ou de mistura do IFA aos demais componentes, ou ainda caso a velocidade de dissolução do IFA seja alterada, é possível que haja impacto no tempo necessário para solubilizá-lo durante o processo de produção.

Portanto, uma justificativa para ausência de qualquer teste no CQ do IFA, notadamente quanto aos testes de tamanho de partícula e polimorfismo, precisa levar em consideração o produto e o processo produtivo.

3.6.58. Com relação aos documentos 8 e 9, espera-se que sejam enviadas validações de todos os métodos, inclusive os métodos microbiológicos?

Espera-se que sejam enviadas as validações de todos os métodos pertinentes à mudança, (ou seja, de todos aqueles que precisaram ser revalidados em decorrência da mudança), desde que as outras validações pertinentes ao produto já constem no processo. Dependendo do caso, pode ser solicitada a validação de um método que ainda não conste no processo, ou pode ser questionada uma validação enviada anteriormente.

3.6.59. Sobre o documento 12, não está especificado o número de lotes do IFA que precisam ser submetidos a estudo de estabilidade. Quantos lotes seriam necessários?

Conforme mencionado na descrição deste documento, os estudos devem ser conduzidos conforme legislação específica vigente. Atualmente, está vigente a RDC 45/2012, que estipula em seu Art. 13:

Art. 13. Os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração devem ser conduzidos com, no mínimo, três lotes de insumos farmacêuticos ativos.

Assim, conforme norma vigente, será necessário apresentar estudo de pelo menos 3 lotes para atendimento ao disposto no documento 12.

3.6.60. Sobre o documento 13, a que se refere a “qualificação de impurezas” mencionada?

Esta “qualificação de impurezas” é aquela definida na RDC 53/2015, ou seja, a avaliação da segurança biológica de um produto de degradação individual ou de um dado perfil de impurezas em um nível especificado. Observa-se que o documento solicita a avaliação da necessidade desta qualificação, e não necessariamente que a qualificação seja enviada. Esta avaliação deve ser realizada com base nas especificações de impurezas do IFA e os níveis considerados seguros, considerando a dose proposta para o medicamento.

3.6.61. Sobre o documento 13, é necessário apresentar o perfil comparativo de impurezas mesmo para os casos em que haverá substituição do local de fabricação do IFA com apresentação de estudo de bioequivalência?

Como regra, o perfil comparativo de impurezas é necessário em todos os casos, inclusive no caso apresentado na pergunta. Caso o documento não seja apresentado, sua ausência deverá ser justificada considerando não somente o fato de que novo estudo de bioequivalência está sendo apresentado, mas também os aspectos pertinentes à segurança e à estabilidade do produto fabricado com os dois fabricantes de IFA e a avaliação de adequação do método de análise ao perfil de impurezas do novo local de fabricação.

3.6.62. Sobre o item 15 (relatório de biodisponibilidade) qual a expectativa da Anvisa quanto a quais alterações de propriedades físico-químicas do IFA que possam ter impacto em sua biodisponibilidade?

Em primeiro lugar, é importante considerar não somente as propriedades em si, mas o IFA em questão. A alteração de uma mesma propriedade em um IFA pode ter impacto na biodisponibilidade, enquanto em outro IFA não.

Antes de discutir as propriedades do IFA que sofreram alteração, sugere-se discutir a solubilidade deste IFA na faixa de pH fisiológico e a velocidade de dissolução deste IFA na forma farmacêutica. Também é importante fazer considerações sobre como é esperado que o IFA se comporte durante o processo de produção do medicamento – por exemplo, se é esperado que ele seja dissolvido durante o processo (como em algumas compressões por via úmida).

Após considerações sobre o IFA e o processo produtivo, sugere-se discutir: forma e comportamento cristalino, tamanho de partículas, higroscopicidade, possibilidade de mudança de forma cristalina, entre outras.

3.6.63. Com relação ao documento 17 (estudo de fotoestabilidade), ele se refere ao IFA ou ao medicamento?

O estudo de fotoestabilidade deve ser apresentado tanto para o IFA quanto para o medicamento.

3.7. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 2 E 3 (TESTES E MÉTODOS)

3.7.64. Qual a diferença entre teste e método?

No contexto desta Resolução, foram aplicados os seguintes conceitos de teste e método:

Teste: monitoramento, estimativa ou medida de determinado atributo de qualidade de um produto. Por exemplo, teste de dissolução, teste de teor, teste de produtos de degradação. Sinônimo de ensaio.

Método: procedimento padrão adotado para determinado teste, que inclui todos os parâmetros de análise, incluindo (mas não limitado a): técnica (UV, HPLC, etc.), condições da técnica (comprimento de onda, tamanho da coluna, fase móvel, etc.), concentração de trabalho, rito de preparo da(s) amostra(s) e do(s) padrão(ões). Por exemplo, o método de dissolução é por HPLC, com coluna Y, concentração X, com tais condições de dissolução.

Portanto, a inclusão de teste (mudança 2.a.) refere-se ao início de monitoramento de um atributo de qualidade que até então não era monitorado, estimado ou medido, sem que nenhum outro parâmetro deixe de ser (ex. não era realizada dissolução, agora passou a ser). Já a inclusão de método complementar (mudança 2.g.) refere-se à inclusão de outra forma de monitorar, estimar ou medir determinado parâmetro, sem que a forma antiga deixe de existir (ex. a dissolução era monitorada pelo método A, agora o será pelos métodos A e B – ou seja, todos os lotes serão liberados após análise pelos métodos A e B, e os métodos A e B serão aplicados em todos os tempos de todos os estudos de estabilidade).

3.7.65. Para inclusão de novo teste, não está previsto o relatório de desenvolvimento do método de dissolução. Esse relatório deve ser enviado?

Se a inclusão de novo teste for para dissolução, recomenda-se enviar relatório de desenvolvimento, como demonstrativo adicional de que o método é adequado.

3.7.66. A atualização da referência compendial (por exemplo, USP 35 para USP 36) sem mudança de método, deve ser protocolada?

Esta mudança não precisa ser protocolada como mudança de método, já que ela será enviada como informação complementar, conforme Art. 29, inciso II, alínea B.

3.7.67. Como deve ser enquadrada a mudança na especificação do aspecto do IFA ou medicamento?

Se a mudança se caracterizar por um estreitamento dentro da faixa aprovada, ela pode ser protocolada como mudança 2.c. Caso contrário, deve ser protocolada como mudança 2.d.

Para que a mudança seja considerada um estreitamento, deve-se avaliar se a especificação proposta é mais restritiva que a aprovada, isto é, se TODAS as amostras que cumprirem com a especificação proposta também cumpririam com a aprovada. Caso isso não seja verdade, a mudança deve ser protocolada como 2.d.

Exemplos de mudanças de aspecto consideradas como estreitamento (2.c.):

Aprovada	Proposta
Comprimido branco a amarelado	Comprimido branco
Líquido límpido a levemente turvo	Líquido límpido
Solução incolor a azulada	Solução incolor a levemente azulada
Pó branco	Pó branco, fino e de odor característico

Exemplos de mudanças de aspecto consideradas como alargamento (2.d.):

Aprovada	Proposta
Comprimido branco	Comprimido branco a amarelado
Solução incolor, de odor característico	Solução incolor
Cristais amarelos em formato de agulha	Cristais amarelos

Exemplos de mudanças que não são alargamento, mas devem ser consideradas como 2.d.

Aprovada	Proposta
Comprimido branco	Comprimido amarelado
Solução incolor	Solução azulada
Emulsão branca, de aspecto leitoso	Emulsão amarelada

3.7.68. Qualquer mudança de método cromatográfico dentro da faixa de aceitação dos ajustes previstos no capítulo 611 da USP será considerada uma mudança menor?

Não. Só se considera cumprida a condição 2 da mudança 2.e. quando a mudança está dentro da faixa prevista no mesmo compêndio ao qual o método pertence. Assim, para

métodos descritos em monografias da USP, uma mudança dentro da faixa de ajuste do capítulo 611 deste compêndio é considerada menor; para métodos descritos na Farmacopeia Europeia, uma mudança dentro da faixa de ajustes do capítulo 2.2.46 pode ser considerada menor; o mesmo vale para qualquer compêndio oficial aceito pela Anvisa. Ressalta-se que a classificação da mudança como menor não isenta a empresa de apresentar validação do método.

3.7.69. A inclusão de teste de produtos de degradação é de implementação imediata?

A inclusão de um teste de produtos de degradação pode ser classificada como mudança 2.a., sendo de implementação imediata, desde que nenhum outro teste ou método seja alterado.

3.7.70. Se determinado teste era realizado somente no controle de qualidade e a empresa quer passar a realiza-lo no estudo de estabilidade, ou vice-versa, esta mudança pode ser considerada inclusão de teste?

Sim, esta mudança é uma inclusão de teste (mudança 2.a.), desde que nenhum outro teste ou método seja alterado.

3.7.71. Se determinado teste era realizado, porém é necessário mudar o método para torna-lo indicativo de estabilidade, esta mudança é de implementação imediata?

A classificação desta mudança como de implementação imediata dependerá se ela cumpre um dos critérios para mudança menor de método (2.e.). Se ela não cumprir, a mudança, a princípio, não pode ser considerada de implementação imediata. Recomendamos, para casos assim, entrar em contato com a Anvisa através do Anvis@tende, apresentando o caso concreto, inclusive as mudanças que deseja realizar no método, para que ele seja avaliado.

3.7.72. A mudança de método de um compêndio oficial para outro é considerada mudança menor?

Este tipo de mudança só será considerado menor se cumprir uma das condições descritas no item 2.e. Caso contrário, esta mudança será classificada como maior (2.f.).

3.7.73. A mudança de um método interno para um descrito em compêndio oficial é considerada mudança menor?

Este tipo de mudança só será considerado menor se cumprir uma das condições descritas no item 2.e. Caso contrário, esta mudança será classificada como maior (2.f.).

3.7.74. A mudança de pH da fase móvel pode ser considerada mudança menor?

A mudança de pH da fase móvel só poderá ser considerada menor se estiver dentro da faixa descrita em capítulo geral do compêndio oficial no qual se encontra o método. Caso contrário, a mudança deverá ser considerada maior.

3.7.75. Mudanças nos critérios de verificação do sistema (System Suitability) do método podem ser consideradas menores?

Esse tipo de mudança só poderá ser enquadrado como menor ou maior dependendo do caso concreto.

3.7.76. A alteração do volume de coleta no método de dissolução e/ou do volume de descarte deve ser considerada uma mudança de método?

Em geral, esta mudança será considerada mudança menor de método (2.e.) já que não se alteram os parâmetros de dissolução (aparato, meio e velocidade).

3.7.77. Se determinado produto tem sua uniformidade de conteúdo atualmente realizada conforme método de teor, porém se enquadraria nos critérios farmacopeicos para uniformidade por peso, é possível realizar esta mudança como mudança menor de método?

Sim. Este tipo de alteração poderia ser enquadrado como “mudança menor de método analítico”, sob o argumento que “A mudança deve estar dentro da faixa prevista em capítulo geral do compêndio ao qual o método pertence”.

3.7.78. No caso de uma exclusão de teste ou de método para adequação à monografia do compêndio oficial que já era utilizada pelo produto, ela poderia ser protocolada como mudança menor de método?

A exclusão de teste ou método para adequação à monografia de compêndio oficial que já era utilizado pela empresa se enquadra como mudança menor de método (2.e).

3.7.79. O campo "condições" para as alterações "a" a "g" cita que "Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento". Isto significa que estes assuntos de petição devem ser peticionados apenas no caso de alterações no CQ do produto acabado?

Não. Todas as mudanças do tipo 2 referem-se tanto a mudanças no método do IFA quanto do medicamento. A condição descrita nas mudanças 2.a. a 2.g. quer dizer que a mudança foi realizada pelo fabricante do medicamento (seja no método do IFA ou do medicamento). Quando as mudanças no método do IFA são realizadas **somente** pelo fabricante do IFA, deve-se utilizar o assunto da mudança 2.h.

3.7.80. Para os casos em que o fabricante do IFA altera a especificação e método do IFA e devido a esta alteração consequentemente o fabricante do medicamento também terá que alterar sua especificação e método do IFA, essas mudanças se enquadraria como mudança 2h, pois partiu do fabricante do IFA fazer esta alteração?

Se houver mudança no método ou na especificação pelo fabricante do medicamento, a mudança será considerada 2.a. a 2.g. conforme o caso. A mudança 2.h. se aplica aos casos em que a mudança foi feita **somente** pelo fabricante do IFA.

3.7.81. Nos casos em que a empresa adota o método de solventes residuais previsto no capítulo geral da Farmacopeia Americana (USP) e deseja alterar para um método interno, validado e mais específico, sem implicar em alterações da especificação/limites dos solventes já controlados, poderíamos enquadrar tal mudança como alteração menor de método analítico de implementação imediata (letra E da tabela 2)?

A mudança só poderá ser enquadrada como menor de método se cumprir com as condições descritas para mudança menor de método (que não incluem o caso apresentado na pergunta). Caso contrário, a mudança será considerada maior de método (2.f.).

3.7.82. Para mudanças do tipo 3, é necessário enviar a descrição dos métodos ou é possível apenas referenciar as monografias dos compêndios que foram seguidos?

É necessário enviar descrição do método, feita pela própria empresa. Em muitos casos, os compêndios não trazem detalhes quanto ao preparo da amostra, etapas de diluição e outras características menores do método. Desta forma, é necessário que a descrição completa do método seja enviada pela empresa.

3.7.83. As mudanças dos métodos dos excipientes decorrentes exclusivamente de atualização de monografia de compêndio reconhecido pela Anvisa que já era utilizado antes precisam ser protocoladas?

Não. Para excipientes, quando a empresa permanecer seguindo o compêndio que já era utilizado antes, não será necessário protocolar a mudança de método individualmente nem em HMP. Esse tipo de mudança precisa ser protocolado no caso de IFA e medicamentos (mudanças do tipo 2.e.), mas não para as do tipo 3.

3.7.84. As mudanças nos métodos analíticos de excipientes e IFA implementadas antes da vigência da RDC 73/2016 precisam ser protocoladas em HMP?

Até a vigência da RDC 73/2016, as mudanças pós-registro devem seguir o disposto na RDC 48/2009, portanto mudanças em métodos de excipientes e IFA implementadas na vigência da RDC 48/2009 não precisam ser protocoladas. Recomenda-se que, no primeiro HMP na vigência da RDC 73/2016, os métodos atuais de IFA e de excipientes sejam enviados como informação suplementar.

3.7.85. Em relação ao documento 12 da mudança 2 (dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado), quais as expectativas da Anvisa sobre o que deve ser enviado para esta demonstração?

Para os casos em que se substituirá um método por outro para realização do mesmo teste, é necessário comparar os resultados obtidos com os dois métodos, para que se assegure que o método é equivalente ou melhor que o anterior. “Equivalente” ou “melhor” são conceitos que dependerão do objetivo do teste em questão.

Se o teste for para produtos de degradação, por exemplo, será “equivalente” um método que detecte os mesmos produtos de degradação que o anterior, ou será “melhor” um método que detecte mais produtos de degradação. Neste caso, essa “equivalência” poderia ser demonstrada comparando os resultados de produtos de degradação de amostras submetidas à condição de degradação forçada.

Se o teste for para teor ou dissolução, por outro lado, será “equivalente” um método que gere resultados semelhantes a outro com variabilidade analítica comparável. Pode ser “melhor” um método que tenha menor variabilidade analítica. Neste caso, será necessário comparar os resultados do método antigo com os do método novo, quanto ao resultado médio e quanto à variabilidade analítica. Os resultados de precisão da validação dos dois métodos podem ser usados para comparar sua variabilidade analítica ou, se necessário, pode se realizar novo ensaio de precisão para os dois métodos, com o mesmo lote do produto, a fim de determinar o resultado médio e a variabilidade eliminando a possível influência do lote. Recomenda-se submeter os resultados e as variâncias dos dois métodos a testes estatísticos (como teste t, teste f, comparação dos intervalos de confiança, etc.), com as devidas considerações analíticas, para se concluir pela sua equivalência.

Para os casos em que a avaliação descrita acima foi realizada e não se concluiu por melhoria ou equivalência, a mudança proposta só poderia ser aceita mediante apresentação de melhoria em outros aspectos, tais como segurança do trabalho, impacto ambiental, entre outros. Essa discussão seria avaliada caso a caso.

3.8. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 4 (COMPOSIÇÃO)

3.8.86. Em qual mudança se enquadra a exclusão de marcação com tinta?

A exclusão de marcação com tinta se enquadra no item 4.c.

3.8.87. Caso existam dois locais de fabricação do medicamento e somente um deles tenha interesse em incluir uma marcação com tinta, como se deve proceder?

Não se considera aceitável a existência de um mesmo medicamento (mesma apresentação comercial/mesmo número de registro) no mercado com duas composições diferentes. Isso poderá acarretar confusão em relação à verdadeira natureza, procedência e qualidade da parte do usuário. Por este motivo, as mudanças do tipo 4 (com exceção da 4.n.) são todas do tipo “alteração”, “mudança” ou “substituição”. Não é permitida a produção concomitante do mesmo medicamento com composições diferentes. Desta forma, caso exista mais de um local de fabricação, qualquer mudança do tipo 4 (exceto a 4.n.) necessariamente se aplica a todos os locais.

3.8.88. Para formas farmacêuticas semissólidas, a somatória das alterações de excipientes não poderá ultrapassar 5% do quê?

A somatória das alterações de excipientes se refere ao efeito aditivo da alteração de cada excipiente, calculada conforme determinado no item 2a do Anexo III da RDC 73/2016. A soma da variação da porcentagem deve ser feita em módulo e não inclui a alteração no diluente nos termos do item 2c do mesmo anexo.

3.8.89. As mudanças menores de excipientes (4.f., 4.h. e 4.j.) informam em suas condições “sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes”. O que isso significa?

A condição mencionada significa que não pode haver mudança na especificação do produto decorrente da alteração menor de excipiente (por exemplo, mudança de aspecto), e também não é aplicável como alteração menor de excipiente uma mudança nas especificações dos excipientes.

Para os casos em que as especificações e métodos de análise dos excipientes foram alterados (ex. inclusão de testes, alargamento ou estreitamento de faixa, etc.) a mudança a ser protocolada é a mudança 3.a. Para os casos em que um tipo diferente de excipiente vai ser utilizado (por exemplo, mudança de celulose tipo 101 para tipo 102, ou lactose monoidratada para lactose anidra, ou ainda lactose de diferentes especificações), mesmo que os excipientes tenham o mesmo número de DCB, a mudança deverá ser protocolada como uma mudança maior de excipientes, e seu enquadramento será determinado conforme cálculos do Anexo III. A necessidade de apresentar estudo de bioequivalência dependerá do enquadramento da mudança e também de avaliação técnica por parte da empresa da possibilidade da mudança alterar a biodisponibilidade do produto.

3.8.90. Como serão enquadradas as mudanças de excipientes quando a alteração se referir à mesma substância (mesma DCB) com diferente designação, como, por exemplo: lactoses de diferentes malhas, celulose PH 101 para PH 102 ou açúcar sólido para açúcar líquido?

Para esses casos, o excipiente com designação diferente deve ser considerado como novo excipiente para fins de classificação, ou seja, trata-se de uma alteração qualitativa. Por exemplo, quando ocorrer troca de lactose anidra para lactose monoidratada em um comprimido.

3.8.91. Quais são as expectativas da Anvisa com relação ao documento 4, mais especificamente quanto aos testes de desempenho *in vitro* no caso de formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável?

Das formas farmacêuticas para as quais o perfil de dissolução não é aplicável, temos:

- Soluções aquosas e pós que, após reconstituídos, formam soluções aquosas: até o momento, não se conhece ensaio comparativo de desempenho *in vivo* para esta forma farmacêutica, portanto, não há expectativa de que nenhum ensaio comparativo de desempenho seja enviado;
- Gases: idem a soluções;
- Sprays e aerossóis nasais ou pulmonares de liberação imediata: considerar Nota Técnica 001/2013/CEFAR/GTFAR/GGMED/Anvisa

- Semissólidos tópicos: considerar Capítulo Geral da Farmacopeia Americana *General Chapters: <1724> SEMISOLID DRUG PRODUCTS-PERFORMANCE TESTS.*

3.8.92. Como serão classificadas as mudanças de formas farmacêuticas que são sólidas, mas após reconstituição se tornarão líquidas (ex. pó para solução, pó para suspensão)?

Essas formas farmacêuticas devem ter sua classificação conforme sua forma final, logo antes do uso. Desta forma, um pó para suspensão deve ter uma mudança de excipiente considerada como a de uma suspensão, e um pó para solução como de uma solução.

3.8.93. Uma inclusão de excipiente responsável por cor e sabor pode se enquadrar como mudança do tipo 4.m.?

Não. Conforme descrito nas condições da mudança 4.m. "Refere-se à exclusão ou alteração quantitativa e/ou qualitativa de excipientes(...)", portanto uma inclusão não se enquadra neste tipo de alteração. Este tipo de mudança se enquadraria como 4.n., se o excipiente for responsável exclusivamente por dar cor e/ou sabor.

3.8.94. Gostaríamos de ratificar o entendimento da empresa em relação ao enquadramento dos assuntos "m" e "n" do item 5 (M-mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor) (N- inclusão de nova apresentação por alteração de sabor). Caso a empresa deseje fazer uma alteração de cor ou sabor de um produto já registrado, o mesmo deve-se enquadrar na letra M e o número de registro permanecerá o mesmo. Se o entendimento estiver correto, em relação ao nome comercial, o mesmo será atualizado caso tenha como suplemento a cor ou o sabor? Caso a empresa queira registrar um novo sabor para determinado produto, deve enquadrar na letra N. Neste caso será publicado novo número de registro e o produto com o outro sabor permanecerá registrado.

As mudanças 4.m. não geram um novo número de registro, nem poderá ser alterado o suplemento de cor ou sabor, já que as alterações enquadradas neste item não podem resultar em alterações nas especificações do produto acabado. Um exemplo de mudança do tipo 4.m. seria a alteração na quantidade de essência de morango adicionada ao produto.

Nos casos de mudanças 4.n. haverá a publicação de novo número de registro, podendo a empresa manter o sabor previamente registrado. Caso a empresa deseje alterar o sabor, sem interesse em manter a apresentação previamente registrada (alterando em definitivo a especificação do produto acabado), deverá ser peticionada mudança do tipo 4.n. e informado na petição quais as apresentações deverão ser canceladas. Neste caso, a Anvisa procederá com o cancelamento das apresentações solicitadas.

3.8.95. O documento 13 solicita "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”. O que deve ser apresentado para cumprir este item?

Devem ser enviados todos os dados necessários para comprovar que o comprimido, quando partido, equivale ao comprimido inteiro do ponto de vista de qualidade e desempenho.

- Para formas farmacêuticas de liberação imediata: os ensaios que devem ser realizados nas partes do comprimido incluem: uniformidade de doses unitárias, perda de massa na faixa de dureza proposta para o medicamento, friabilidade e dissolução.
- Nos casos em que o comprimido de liberação modificada pode ser partido, como por exemplo, comprimidos com microgrânulos revestidos: além dos ensaios acima, deve ser avaliada a dissolução na faixa de dureza proposta e deve ser apresentada discussão acerca da semelhança entre os perfis de dissolução do comprimido inteiro versus partes.

Além dos testes supramencionados, a empresa deverá avaliar os testes realizados para os comprimidos íntegros que são aplicáveis aos comprimidos partidos como, por exemplo, teor e produtos de degradação.

No controle de qualidade (rotina) e pelo menos nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração, a empresa deverá efetuar a partição dos comprimidos e realizar as análises descritas anteriormente. Caso o estudo de longa duração não esteja finalizado quando da submissão ou no momento de análise, a empresa deverá apresentar os resultados referentes ao último tempo de estabilidade disponível.

Quanto ao estudo de estabilidade em uso (comprimidos partidos), a empresa deverá desenhar o estudo observando a simulação de uso conforme o caso mais crítico descrito na posologia e nos cuidados de conservação do produto, com avaliação de 3 lotes, pelo menos nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração. Caso o estudo de longa duração não esteja finalizado quando da submissão ou no momento de análise, a empresa deverá apresentar os resultados referentes ao último tempo de estabilidade disponível. As informações sobre os cuidados de conservação dos comprimidos partidos, suportadas pelo estudo realizado, devem ser incluídas na bula, em linha com o inciso II, §1º do artigo 14 da Resolução - RDC nº 47/2009. Outras referências que podem ser consultadas:

- Farmacopeia Europeia (capítulo geral Tablets);
- Farmacopeia Internacional (Monographs: Dosage forms: General monographs: Tablets);
- Farmacopeia dos Estados Unidos (capítulo geral <705> Quality attributes of tablets labeled as having functional score);
- Guia FDA “Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation”;
- SANTEN, E. V.; BAREND, D. M.; FRIJLINK, H. W. Breaking of scored tablets: a review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 53 (2002); p. 139-45;
- SHAH, R.B., COLLIER, J.S., SAYEED, V.A., BRYANT, A., HABIB, M.J. AND KHAN, M.A., 2010. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. Aaps Pharmscitech, 11(3), pp.1359-1367.

3.8.96. No item 4, F e H (mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas em solução e semissólidos respectivamente) documento 17. "Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na

formulação." Por que esses documentos são requisitados, considerando que não houve mudança no sistema conservante?

Ainda que estes itens da resolução não permitam alterações de excipientes com função conservante, é considerado que algumas modificações na formulação podem impactar no sistema conservante, por exemplo, nas situações em que seja alterada a osmolaridade ou a força iônica da solução. Portanto, é esperado que seja apresentada uma discussão acerca do impacto que a mudança na formulação provoca no sistema conservante, cabendo também justificativa embasada para a sua ausência.

3.8.97. Quais as expectativas a Anvisa quanto à avaliação do sistema antioxidante, prevista no documento 17?

Deve ser enviado racional técnico sobre o impacto da mudança no sistema antioxidante. A eficácia do sistema antioxidante é um atributo de qualidade importante que deve fazer parte da especificação de certos produtos (conforme mencionado no guia Q6A do ICH, página 17, item e e página 20, item h).

Quando a mudança ocorrer diretamente em excipiente com função antioxidante, esta avaliação deverá discutir se a nova concentração de antioxidante ainda tem eficácia suficiente para evitar oxidação do produto, não somente durante o seu prazo de validade, mas também após sua exposição ao ar ambiente, como, por exemplo, após abertura da embalagem, principalmente se uma mesma embalagem contém várias doses do produto.

Quando a mudança não ocorrer em excipiente com função antioxidante, deve ser discutido se não há impacto indireto no sistema antioxidante, como pode ocorrer, por exemplo, no caso de mudanças em excipientes que contem peróxidos como impurezas.

Caso a discussão já seja suficiente para assegurar a eficácia do sistema, nenhum teste adicional será necessário. Caso algum teste adicional seja necessário, após discussão apresentada pela empresa, sugere-se seguir literaturas reconhecidas internacionalmente para eficácia de sistemas antioxidante, como, por exemplo, teste de Estabilização do radical livre DPPH (W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier e C. Berset "Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity", 1995).

3.8.98. Como as suspensões não se enquadram nas formas farmacêuticas citadas nas mudanças 4.f. a 4.k., entende-se que elas se enquadram em caso típico de mudança 4.i. Entretanto, nesta mudança, está prevista a apresentação do estudo de bioequivalência. Este documento será mesmo necessário para qualquer mudança de excipientes em suspensões?

Não é expectativa da Anvisa de que todas as mudanças do tipo 4.i. necessariamente tenham apresentado estudo de bioequivalência. Entretanto, não existe base técnica para que o estudo seja dispensado em caráter generalista, como ocorre, por exemplo, nas mudanças de formas farmacêuticas sólidas, nas quais as tabelas de limites de alterações já estão bem estabelecidas internacionalmente.

Por isso, a única opção razoável do ponto de vista técnico-científico é que as suspensões sejam enquadradas como formas farmacêuticas sujeitas a mudança d tipo 4.i. e que o estudo de bioequivalência seja previsto em casos gerais, podendo a sua ausência ser justificada tecnicamente com base no Parágrafo único do Art. 13. Essa

justificativa deve englobar os aspectos do produto, a magnitude da mudança e os possíveis efeitos do excipiente que está sendo alterado na biodisponibilidade do produto.

3.9. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 5 (LOCAL DE FABRICAÇÃO)

3.9.99. Como será o procedimento para análise e implementação da mudança 5.g.? A empresa poderá implementar esta mudança caso a Anvisa não se manifeste em 180 dias?

A empresa deve aguardar manifestação favorável da Anvisa e não pode implementar esta mudança se não houver esta manifestação. A primeira manifestação da Anvisa (que pode ser deferimento, indeferimento ou exigência) deve ser em prazo de até 180 dias, porém a mudança só poderá ser implementada após manifestação final e favorável da Anvisa.

3.9.100. Caso a mudança de local de fabricação de medicamento estéril seja realizada para outra planta exatamente com os mesmos equipamentos, ela pode ser considerada de implementação imediata?

Não. Mudanças de local de fabricação de medicamentos estéreis se enquadram na mudança 5.g., que não é passível de implementação imediata. Se o medicamento estéril também for de liberação modificada, será considerada a mudança 5.f., que também não é de implementação imediata.

3.9.101. A mudança 5.d. permite a implementação imediata, porém não prevê a possibilidade de mudanças concomitantes de equipamentos, somente a automatização. Desta forma, é possível protocolar uma alteração de local de fabricação de medicamento de liberação convencional (5.d.) com uma alteração de equipamento concomitante?

Não. Conforme Art. 10º, §1º, “As únicas mudanças que serão consideradas como concomitantes são aquelas explícitas nesta norma”. Caso a mudança de equipamento possa ser considerada menor (6.d.) ela poderá ser realizada em paralelo com a alteração de local de fabricação e será permitida implementação de ambas as mudanças. Caso a mudança de equipamento seja considerada maior (6.e.) ambas as mudanças (local e equipamento) deverão aguardar análise.

3.9.102. A empresa pretende ampliar a área de granulação já existente na planta aprovada e concomitante a esta mudança haverá a inclusão de equipamentos com o mesmo desenho e princípio de funcionamento. Diante do exposto acima, temos ciência que devemos peticionar a inclusão de equipamento com o mesmo desenho e princípio de funcionamento. Porém, quanto à ampliação da área de granulação, gostaríamos de saber se a mesma é enquadrada como alteração pós-registro, uma vez que é uma área já existente na planta aprovada e não haverá mudanças nas etapas do processo produtivo, ou seja, é somente uma ampliação de área? Caso sim, em que mudança devemos enquadrá-la de acordo com a RDC 73/2016?

Se a “ampliação da área de granulação” envolver mudança de local desta área, mesmo que sem alteração de endereço, deve-se considerar (além da mudança de equipamento) a mudança de local de fabricação (5.d, 5.e, 5.f ou 5.g conforme o caso). Se não houver alteração de local, a ampliação da área por si só não caracteriza mudança pós-registro.

3.9.103. Caso seja incluída uma nova linha de produção exatamente igual à já aprovada para o medicamento estéril, no mesmo endereço que a linha já aprovada, esta mudança poderá ser considerada de implementação imediata?

Não. Mudanças de local de fabricação de medicamentos estéreis com ou sem alteração de endereço se enquadram na mudança 5.g., que não é passível de implementação imediata.

3.9.104. O documento 3 (cópia do CBPF) se refere ao local de fabricação atual ou ao proposto?

Refere-se ao local de fabricação proposto.

3.9.105. O documento 6 corresponde ao relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do medicamento, com mais 2 (dois) lotes industriais a serem incluídos em HMP. Poderá ser aceito estudo de estabilidade de 3 (três) lotes fabricados antes da aprovação da petição?

Sim, desde que os três lotes tenham sido fabricados exatamente conforme a condição proposta.

3.10. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 6 (PROCESSO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE)

3.10.106. Não está prevista a mudança de equipamento de embalagem secundária. Como proceder neste tipo de mudança?

Essa alteração não se enquadra como mudança pós-registro.

3.10.107. Como deverá ser feito o enquadramento de uma mudança de produção ou de equipamento como menor ou maior?

O enquadramento destes tipos de mudança deve ser feito com base na relevância que o parâmetro ou etapa a ser modificado tem para a qualidade, eficácia e segurança do produto. Quando a mudança for para um parâmetro de alta relevância (ou seja, um parâmetro crítico) a mudança deve ser classificada como maior; caso contrário, a mudança pode ser classificada como menor.

Recomenda-se que a discussão pelo enquadramento da mudança seja anterior à obtenção de provas, até mesmo porque as provas podem ser diferentes dependendo do caso.

A definição de um parâmetro como crítico ou não depende dos dados obtidos durante a validação do processo e da correta interpretação desses dados. Para fins de ilustração, apresenta-se abaixo uma estratégia considerada CORRETA e uma estratégia considerada INCORRETA.

Estratégia correta

Proposta de mudança: mudança na composição do sistema de filtração de um produto na forma farmacêutica solução aquosa de uso oral, de PVDC para Nylon. Ambos os filtros são de 1µm

Conhecimento prévio:

- A filtração ocorre logo após adição do ativo, e tem a finalidade apenas de remoção de algumas impurezas insolúveis que podem estar presentes;
- A filtração não tem o objetivo de reduzir ou eliminar a carga microbiana;
- As impurezas são principalmente compostos orgânicos altamente insolúveis, provenientes do plástico da embalagem primária do IFA – resíduos de plásticos são monitorados no produto – tratam-se de sólidos de tamanho de partículas elevado (>10µm);
- O ativo é de alta solubilidade aquosa e tem característica altamente polar;
- O produto é um anti-inflamatório isento de prescrição.

Identificação dos perigos (o que pode dar errado?)

- O sistema de filtração pode ser ineficiente, de forma que as impurezas não sejam devidamente removidas;
- A nova composição química do filtro pode interagir com o ativo, reduzindo a potência do produto.

Estimativa do risco – probabilidade (qual a chance de dar errado?)

- A chance de o sistema de filtração ser ineficiente é **baixa**, pois o tamanho do poro do filtro é muito menor que o tamanho típico das impurezas;
- A chance de interação entre filtro e ativo é **baixa**, pois o ativo é altamente polar e altamente solúvel em água, e o filtro é de composição apolar.

Conclusão de probabilidade: baixa.

Estimativa do risco – detecção (se der errado, vai ser detectado?)

- Caso o sistema de filtração venha a ser ineficiente, isso será facilmente percebido nas etapas posteriores da fabricação ou no controle de qualidade, pois os resíduos tornam a solução turva e sedimentam após alguns segundos. A chance de detecção é **alta**.
- Caso o filtro interaja com o ativo, isso será facilmente detectado quando o teor de ativo for monitorado no controle em processo, na fase posterior. A chance de detecção é **alta**.

Conclusão de detecção: alta.

Estimativa de risco – impacto (se der errado, vai ser grave?)

- Como o objetivo do sistema de filtração não é controlar a carga microbiana, essa não é uma preocupação neste caso;
- A toxicidade desses resíduos sólidos por via oral é reconhecidamente baixa, portanto mesmo que eles venham a ser ingeridos pelo paciente, não há grandes preocupações com sua segurança. O impacto é **baixo**.

- O produto é isento de prescrição e utilizado esporadicamente, para um tratamento paliativo. Em última análise, mesmo que fosse liberado um produto com teor inferior, isso não causaria grandes danos aos pacientes. O impacto é **baixo**.

Conclusão de impacto: baixo.

Conclusão geral do risco associado à mudança: perigos definidos, de probabilidade baixa, detecção alta e impacto potencial baixo. O risco é aceitável. A mudança pode ser de implementação imediata. A mudança poderá ser implementada após a realização dos testes que demonstrem que, de fato, não houve impacto na qualidade do produto.

Estratégia incorreta

Proposta de mudança: tempo e temperatura de agitação em medicamento na forma farmacêutica comprimido de liberação prolongada.

Fabricou-se um lote com a mudança proposta e um lote conforme aprovado. Realizou-se um perfil de dissolução comparativo entre os dois lotes. O resultado foi semelhante ($F_2=80,0$). Portanto, é possível concluir que não há risco sanitário, porque a mudança não teve impacto no perfil de dissolução do produto.

Por que está incorreto: de acordo com o Art. 5º, as mudanças pós-registro são classificadas de acordo com seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. As mudanças de implementação imediata são aquelas que tem impacto potencial baixo.

A discussão do impacto potencial com base nos resultados não é correta porque:

- Não considera a possibilidade dos resultados estarem incorretos ou serem invalidados por qualquer motivo, inclusive aqueles alheios ao controle da empresa (por exemplo, condução indevida do estudo, resultados sem consistência técnica, etc.) – muitas vezes essas incoerências só são observadas por uma visão do processo e do produto como um todo;
- Não considera a possibilidade de provas adicionais serem necessárias;
- Sem um estudo e um conhecimento teórico prévio à realização de qualquer teste, a discussão dos resultados desse teste resume-se à comparação de um número *versus* um critério de aceitação, sem qualquer consideração sobre o método que foi utilizado, a aplicabilidade do teste e o seu significado.

3.10.108. Como deve ser classificada a mudança de especificações ou métodos de controle em processo?

Se o método ou a especificação a ser alterado é um teste cujo resultado está descrito no laudo de controle de qualidade do produto acabado, então deve ser considerada uma mudança do tipo 2. Caso contrário, esta mudança não configura alteração pós-registro.

3.10.109. Considerando-se um líquido oral, a alteração de um tanque de agitação para outro igual ao anterior, porém com célula de carga, pode ser enquadrada como mudança menor de equipamento?

Considerando a presença de célula de carga, a princípio, o tanque deve ser considerado equipamento de diferente desenho e princípio de funcionamento. A

classificação da mudança como menor de equipamento (6.d.) ou maior de equipamento (6.e.) vai depender se a etapa na qual este equipamento está envolvido é considerada crítica ou não, conforme definido na norma. Se a etapa for crítica, então se trata de uma mudança maior de equipamento (6.e.); caso contrário, trata-se de uma mudança menor de equipamento (6.d.). A definição da etapa como crítica ou não depende do produto (por exemplo, se o líquido oral é uma solução ou suspensão), de qual a importância desta etapa para o processo (se é a mistura final ou uma mistura inicial), entre outros fatores. Além disso, se o produto for estéril, será considerada mudança maior de equipamento (6.e.).

3.10.110. A mudança na forma que se ajusta o volume final de um líquido oral com água, de ajuste em volume para ajuste em peso, fazendo-se a relação volume/peso para que a mesma quantidade seja adicionada, configura alguma alteração pós-registro?

É importante que a mesma concentração final seja mantida, pois, considerando-se um líquido oral, a diferente quantidade de água implicaria em diferente concentração do princípio ativo no medicamento. Se a concentração final e processo de produção forem mantidos, apenas se alterando a forma de ajuste para ajuste em peso, não será considerada alteração pós-registro.

3.10.111. A mudança da alimentação no envase de um medicamento líquido, de bomba de transferência para gravidade, configura alteração pós-registro?

Esta alteração configura mudança de equipamento de embalagem primária (bomba). Neste caso, se o produto não for estéril, será considerada mudança 6.c. Se o produto for estéril, será considerada mudança maior de equipamento (6.e.).

3.10.112. Em líquidos, a mudança de uma envasadora para outra com a função extra de soprar frascos será considerada que tipo de mudança?

Esta alteração configura mudança de equipamento de embalagem primária. Neste caso, se o produto não for estéril, será considerada mudança 6.c. Se o produto for estéril, será considerada mudança maior de equipamento (6.e.).

3.10.113. Como deve ser classificada a mudança em parâmetros na etapa de embalagem primária de medicamentos não estéreis?

Em geral, esta mudança será classificada como mudança menor de processo de produção (6.a.). A necessidade de apresentar ensaio comparativo de desempenho ou perfil de dissolução pode ser discutida e, se aplicável, sua ausência pode ser justificada com base no Parágrafo único do Art. 13, se não houver nenhum impacto da mudança para o produto a granel.

3.10.114. A mudança da malha de filtração de uma solução oral utilizada na envasadora de 5 micras para 80 micras, implica em alguma ação pós-registro? Esclarece-se que esta mudança vincula-se a alteração de excipiente, devido a saturação do filtro de 5 micras com os excipientes que conferem viscosidade à nova fórmula, sendo portanto, necessária a

alteração para elemento filtrante de maior porosidade. A alteração de excipiente será protocolada na vigência da RDC 73/2016. Trata-se de uma etapa não crítica.

Se a etapa e o parâmetro foram classificados como não críticos nos termos da norma, a mudança é menor de equipamento (malha de filtração), conforme descrito nas condições da mudança 6.d.

3.10.115. Existe algum guia ou alguma orientação para as análises de risco para enquadramento da mudança, conforme previsto no PATE?

A análise de risco deve ser feita no caso específico considerando os aspectos do produto e do processo produtivo em questão.

Existem diversos guias que podem ser usados para análise do risco. Recomenda-se consultar o guia Q9 do ICH "QUALITY RISK MANAGEMENT". Outras referências podem ser usadas.

3.10.116. Como deve ser tratada a inclusão de equipamentos gêmeos no processo produtivo de um medicamento (ou seja, que apresentam o mesmo desenho, capacidade e princípio de funcionamento, apenas TAGs diferentes)?

Neste caso, a inclusão de equipamento idêntico, ou seja, que apresenta mesmo desenho, mesma capacidade, mesmo princípio de funcionamento e mesma marca com este novo TAG deve ser informada em HMP como informação suplementar. Não será necessário nenhum documento ou prova adicional para esta inclusão de equipamento.

3.10.117. Como será enquadrada alteração de equipamento de embalagem primária de produtos estéreis, quando o equipamento for do mesmo desenho e princípio de funcionamento?

Conforme descrito nas condições da mudança 6.e. (mudança maior de equipamento): "Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento de embalagem primária de medicamentos estéreis".

Portanto, conforme descrito nas condições da mudança, ela seria considerada maior de equipamento (6.e.).

3.10.118. Como será enquadrada a mudança no sistema operacional de equipamentos, sem alterar o equipamento em si ou o processo de produção?

Se não houver mudança no equipamento em si nem no processo de produção, a mudança não configura alteração pós-registro. Ressalta-se que deve ser seguido o disposto nas normas de Boas Práticas de Fabricação para utilização do novo sistema operacional.

3.10.119. Como será a inclusão de tamanho de lote para formas farmacêuticas sólidas com tamanho registrado entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas?

A inclusão de tamanho de lote de produtos registrados com lotes pilotos de sólidos fabricados entre 50.000 e 100.000 unidades poderá ser conforme uma das situações abaixo, desde que enquadrado nos prazos estabelecidos no artigo 41 da RDC 73/2016:

Situação	Assunto	Aguarda análise?	Documentação
Diminuição de tamanho			
Qualquer situação	6.f.	Não	6.f.
Aumento em até 10 vezes			
<2% por unidade (exceto soluções)	6.g.	Sim	6.g.
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - Registro publicado antes da vigência da Resolução – peticionamento da inclusão de lote em até 10x até 2 anos após vigência	Inclusão de tamanho de lote em atendimento o ao art. 41 da RDC 73/2016	Não	6.f. + cronograma de estudo de bioequivalência (apresentar estudo em até 2 anos)
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - Registro publicado antes da vigência da norma – peticionamento da inclusão de lote em até 10x mais de 2 anos após vigência	6.g.	Sim	6.g.
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - Registro publicado após vigência da Resolução – peticionamento da inclusão de lote em até 10x até 2 anos após registro <u>e</u> até 5 anos após vigência da norma	Inclusão de tamanho de lote em atendimento o ao art. 41 da RDC 73/2016	Não	6.f. + cronograma de estudo de bioequivalência (apresentar estudo em até 2 anos)
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - Registro publicado após vigência da Resolução – peticionamento da inclusão de lote em até 10x mais de 2 anos após registro <u>e/ou</u> mais de 5 anos após vigência da norma	6.g.	Sim	6.g.
Aumento maior que 10 vezes			
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - qualquer caso	6.g.	Sim	6.g.

3.10.120. Como será a inclusão de tamanho de lote para formas farmacêuticas sólidas com tamanho registrado menor que 50.000 unidades farmacotécnicas?

Para estes casos, qualquer redução de tamanho de lote será considerada mudança 6.f. e qualquer aumento será considerado mudança 6.g.

3.10.121. Conforme Art. 41, todos os produtos registrados com lotes com tamanho entre 50.000 e 100.000 unidades precisarão realizar novo estudo de bioequivalência?

O estudo de bioequivalência só será solicitado para realização de alguma mudança pós-registro que necessite de estudo de bioequivalência. Não será solicitado estudo para o produto que não sofreu alteração pós-registro, nem para produtos que tiveram aumento de tamanho de lote na vigência da RDC 48/2009 (desde que cumprindo o disposto nesta Resolução). Entretanto, deve-se considerar que o enquadramento da mudança de tamanho de lote depende do lote de referência e que este lote é determinado somente mediante apresentação de estudo de bioequivalência, equivalência farmacêutica ou estudo clínico.

Para melhor entendimento, segue situação hipotética.

Produto registrado em 2009 com tamanho de 70.000 unidades. Em 2011, houve inclusão de tamanho de lote para 600.000 unidades, com todas as provas de acordo com a RDC 48/2009. Não há nenhuma outra mudança pós-registro. Com a vigência da RDC 73/2016 por si só, nenhuma ação será requerida. Entretanto, se a empresa pretende aumentar o tamanho de lote para 700.000 unidades na vigência da RDC 73/2016, o lote de referência é de 70.000. Para este tipo de mudança, a empresa deverá peticionar conforme item 6.g. Alternativamente, a mudança poderá ser enquadrada no art. 41 se seus requisitos forem cumpridos.

3.10.122. Para os casos previstos no Art. 41 da RDC 73/2016, quando a empresa realizar o protocolo específico para aumento de tamanho de lote apresentando cronograma do estudo de bioequivalência, haverá mudança imediata no lote referência?

Conforme definido na norma, lote referência é o último lote utilizado para a comprovação de segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudos clínicos. O lote referência deste produto só será alterado quando este protocolo específico individual for deferido. Até a publicação, será considerado lote referência aquele que foi definido anteriormente, conforme estudo já aprovado.

3.10.123. Para formas farmacêuticas de liberação convencional e não especializadas, qualquer aumento de tamanho de lote em relação ao lote referência será considerado menor. Mesmo quando for superior a 10x?

Se cumpridas as demais condições da mudança 5.f., qualquer alteração de tamanho de lote de medicamentos de liberação convencional e forma farmacêutica não especializada, mesmo que acima de 10 vezes, será considerada mudança 5.f.

3.10.124. O que são “formas farmacêuticas especializadas”, descritas nas condições da mudança 6.f. (inclusão menor de tamanho de lote)?

Não existe uma definição objetiva de forma farmacêuticas especializadas (Specialized Pharmaceutical Dosage Forms) em nenhum guia internacional, pois o enquadramento como forma especializada depende do grau de complexidade tecnológica associado a esta forma farmacêutica e ao grau de conhecimento que se tem dela. De maneira

geral, formas farmacêuticas mais antigas e de uso disseminado não são formas farmacêuticas especializadas.

Diante da falta de uma definição objetiva, apresentamos abaixo as formas farmacêuticas que **não são consideradas** especializadas, bem como uma lista de formas farmacêuticas que, desde já, **são consideradas especializadas**. Caso determinada forma farmacêutica não esteja em nenhuma das listas abaixo, recomendamos solicitar esclarecimento através do canal Anvis@tende

- Formas farmacêuticas que **não** são consideradas especializadas:
 - Comprimidos (revestidos ou não) de liberação convencional;
 - Cápsulas de gelatina, exceto as de liberação modificada;
 - Soluções orais;
 - Soluções injetáveis;
 - Soluções oftálmicas;
 - Supositórios.

- Formas farmacêuticas que **são** consideradas especializadas :
 - Formas farmacêuticas inalatórias¹;
 - Suspensões¹;
 - Emulsões¹;
 - Outros líquidos dispersos parenterais¹;
 - Formas farmacêuticas de liberação modificada¹;
 - Formas farmacêuticas baseadas em lipossomas, micelas ou preparações nanoparticuladas¹;

Referência: base: EMA Annex II to Note for Guidance on Process Validation – janeiro de 2005

3.10.125. Nas mudanças 6.f. (menor de tamanho de lote), temos as seguintes condições: “Medicamentos de concentração do ativo em relação à fórmula inferior a 2% (dois por cento) por unidade posológica, exceto para soluções” e “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”. Essas condições se aplicam para pós que, após reconstituição, tornam-se soluções?

A primeira condição vai se aplicar inclusive a pós que depois de reconstituídos, se tornam soluções ou suspensões. Haja vista que em formulações com menor relação ativo/excipientes, existe um risco maior de falta de uniformidade em alterações do tamanho de lote. A segunda condição se aplica a quaisquer sólidos orais, incluindo comprimidos, cápsulas e pós, mesmo aqueles que, após reconstituídos, se tornam soluções.

3.10.126. Como será enquadrada a mudança de tamanho de lote para produtos cujos lotes referência são maiores ou iguais a 100.000 unidades farmacotécnicas?

Neste caso, será considerada mudança 6.f.:

- Qualquer redução;

- Qualquer aumento, caso todas as condições seguintes sejam cumpridas:
 - Produto de liberação imediata;
 - Forma farmacêutica não seja especializada;
 - Concentração de ativo seja maior ou igual a 2% por unidade posológica (não precisa ser cumprida no caso de soluções);
 - Lote referência não tenha tamanho menor que 10% do lote industrial atualmente produzido (tamanho de lote aprovado) (só precisa ser cumprida para sólidos orais).
- Aumentos em até 10 vezes em relação ao lote referência, caso uma das condições abaixo seja cumprida:
 - Produto de liberação modificada;
 - Forma farmacêutica especializada.

Qualquer mudança que não se enquadre nas condições acima será considerada 6.g.
A seguir, exemplos para ilustração:

Descrição	Enquadramento	Por que não é menor?
Lote referência 100.000 unidades, lote aprovado 1.000.000 unidades (HMP), lote proposto 2.000.000 unidades. Comprimidos simples de liberação imediata. Relação ativo/unidade posológica 35%.	6.f.	-
Lote referência 100.000 unidades, lote aprovado 1.000.000 unidades (HMP), lote proposto 2.000.000 unidades. Comprimidos simples de liberação modificada. Relação ativo/unidade posológica 35%.	6.g.	Mais que 10 vezes lote de referência, liberação modificada.
Lote referência 100.000 unidades, lote aprovado 1.000.000 unidades (HMP), lote proposto 2.000.000 unidades. Pomada 50mg/g.	6.f.	-
Lote referência 100.000 unidades, lote aprovado 100.000 unidades, lote proposto 200.000 unidades. Adesivo transdérmico.	6.f.	-
Lote referência 100.000 unidades, lote aprovado 500.000 unidades (HMP), lote proposto 1.500.000 unidades. Adesivo transdérmico.	6.g.	Maior que 10 vezes, forma farmacêutica especializada.

3.10.127. Considerando um medicamento com duas concentrações em que a concentração para a qual foi apresentado estudo de bioequivalência apresenta relação ativo/excipientes superior a 2% mas outra concentração (que foi bioisenta) apresenta relação ativo/excipientes inferior a 2%, neste caso, se for solicitada uma inclusão de tamanho de lote para as duas concentrações, como ela será enquadrada? Será necessário apresentar estudo de bioequivalência?

Caso a empresa pretenda realizar protocolo único, considerando que uma das concentrações não cumpre com a condição de mudança menor de tamanho de lote (6.f.), a mudança precisa ser enquadrada como maior (6.g.). A necessidade de apresentar ou não o estudo de bioequivalência precisa ser avaliada pela empresa e, caso não seja necessário, uma justificativa deve ser apresentada com base no Parágrafo único do Art. 13. É importante ressaltar que, conforme Art. 14, §1º, normas específicas, tais como as de bioisenção, podem ser utilizadas para justificar ausência de documentação. No caso específico, se uma concentração é bioisenta cumprindo com os critérios da RDC 37/2011, é possível apresentar justificativa para ausência do estudo de bioequivalência, desde que os critérios de bioisenção sejam cumpridos.

3.10.128. Gostaria de esclarecer a documentação necessária para adequação ao artigo 41 considerando que o estudo de bioequivalência não se aplica para as situações abaixo. Situação 1) Produtos sólidos pertencentes à lista 3 da RDC 37/2011 - fármacos com ação no trato gastrointestinal (como a loperamida) e registrados com lotes pilotos fabricados entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas, cujo aumento de tamanho de lote já foi realizado, porém na vigência da RDC 48/2009. Situação 2) Produtos biosentos pelo SCB - Sistema de Classificação Biofarmacêutica - RDC 37/2011 e registrados com lotes pilotos fabricados entre 50.000 e 100.000 unidades farmacotécnicas, cujo aumento de tamanho de lote já foi realizado, porém na vigência da RDC 48/2009.

Observa-se que o Art. 41 não prevê uma adequação, mas uma regra de transição para produtos que se enquadram nas situações nele descritas. Caso não haja alteração de tamanho de lote, não será solicitada adequação a este Artigo de maneira proativa. Nas situações apresentadas, conforme descrito no Art. 14, §1º, a norma de bioisenção e outras normas/guias podem ser utilizados como justificativa para estudos. Portanto, para produtos biosentos conforme normas e guias vigentes da Anvisa, deve ser enviada justificativa para ausência do estudo de bioequivalência com base na referida norma ou guia.

3.10.129. Gostaríamos de esclarecer as dúvidas abaixo para um medicamento registrado com lote piloto de 60.000 unidades farmacotécnicas que deverá adequar-se ao artigo 41 da RDC 73/2016.

a) A faixa atualmente validada (60.000 a 600.000 unidades farmacotécnicas) obtida por aumento de tamanho de lote em até 10x (RDC 48/2009) deixa de existir no momento da petição para adequação ao artigo

41, mesmo que nenhuma mudança tenha sido realizada concomitante ou paralelamente?

Observa-se que o Art. 41 não prevê uma adequação, mas uma regra de transição para produtos que se enquadram nas situações nele descritas.

3.10.130. Informamos que a faixa validada de tamanho de lote será mantida desde que não haja outras alterações pós-registro (como de excipientes ou processo de produção). Haverá uma faixa validada para tamanho de lote? Como ela será determinada?

A “faixa validada” para tamanho de lote será a faixa compreendida entre o lote referência e o lote relativo a alguma inclusão de tamanho de lote (seja 6.f. ou 6.g.). Por exemplo, se a empresa tem um lote aprovado no registro de 200.000 unidades e faz uma inclusão para 2.000.000 unidades, ela tem desde então uma faixa validada de 200.000 a 2.000.000 unidades, e qualquer alteração dentro desta faixa não é mais considerada uma mudança pós-registro.

Dependendo do caso, a “faixa validada” pode ser reduzida no caso de algumas mudanças posteriores (como de excipientes ou processo de produção), sendo que nesses casos a empresa volta a ter aprovado somente o tamanho de lote apresentado nessas mudanças.

Para mudanças que ensejam novo estudo de bioequivalência, o lote referência é alterado e a “faixa validada” necessariamente desaparece, sendo o tamanho aprovado somente aquele do lote apresentado no estudo de bioequivalência. Neste caso, qualquer inclusão posterior é considerada nova mudança pós-registro.

É importante notar que os tamanhos de lote registrados não se referem somente ao lote do produto acabado, mas também a lotes de intermediários durante o processo de produção. Por exemplo, nos casos de comprimidos que são fabricados com 90kg de granulado sendo 30kg utilizados para cada concentração, os tamanhos aprovados se referem tanto aos 90kg do granulado quanto aos 30kg utilizados em cada concentração, sendo que qualquer mudança de tamanho de lote (seja no total do granulado ou na quantidade destinada a cada concentração) é considerada uma mudança pós-registro, a menos que já tenha sido aprovada anteriormente uma “faixa validada”.

3.10.131. Quais as expectativas da Anvisa com relação à parte final documento 8 (estudo de similaridade para os equipamentos envolvidos)?

Considerando que este estudo deverá ser enviado quando a mudança for enquadrada como menor de equipamento, este documento será a comprovação de que os equipamentos vão desempenhar função semelhante no processo. Espera-se a discussão dos equipamentos envolvidos quanto à sua classe, subclasse (com base em documentos adicionais, como guias ou os manuais dos equipamentos), e aos parâmetros que podem ser configurados em cada um deles.

3.10.132. Como deve ser protocolada ou notificada uma mudança no processo de esterilização da embalagem primária, no caso de produtos com processamento asséptico?

Este tipo de mudança deve ser protocolado como “maior” de produção. Dado que a mudança foi apenas no material de embalagem, a empresa poderá justificar a ausência de alguns documentos requisitados, tais como os ensaios comparativos *in vitro*.

3.10.133. Quando é solicitado o relatório sumário de validação do processo de esterilização, é necessário realizar esta validação com três lotes? Ou seria suficiente o acompanhamento de um lote piloto?

A necessidade de apresentar validação com um ou com três lotes piloto dependerá do impacto potencial que a mudança tem especificamente no processo de esterilização. Entende-se como impacto no processo de esterilização tanto as mudanças diretamente relacionadas ao processo de esterilização (mudanças nos equipamentos, componentes do sistema, ou parâmetros no processo de esterilização), como mudanças que podem impactar indiretamente no processo de esterilização (mudanças na formulação, tamanho de lote, etc). Para as mudanças consideradas de baixo impacto, será possível considerar os dados da validação realizada anteriormente, acrescentando apenas os resultados de acompanhamento do novo lote com o processo proposto. Caso não seja possível considerar os dados da validação anterior, será necessário enviar a validação com pelo menos três lotes.

3.11. ANEXO I – MUDANÇAS DOS TIPOS 7 E 8 (EMBALAGEM E APRESENTAÇÃO COMERCIAL)

3.11.134. As mudanças do tipo 7 (relacionadas à composição da embalagem, ao diluente e ao acessório) geram novo número de registro?

A mudança 7.a. gerará nova(s) apresentação(ões) com novo(s) número(s) de registro. Para as mudanças 7.b., 7.d., 7.f., 7.g., 7.i., 7.l. não haverá alteração no número de registro e as mudanças 7.c., 7.e., 7.h., 7.j., 7.k, poderão ou não gerar novo número de registro, dependendo do tipo da mudança (alteração ou inclusão) e da necessidade de alteração na descrição da apresentação.

3.11.135. Gostaríamos de realizar uma alteração na embalagem primária da apresentação de um de nossos produtos, alterando de frasco de VIDRO âmbar para frasco de PLÁSTICO âmbar. Como essa mudança deve ser enquadrada?

Se não houver alteração na quantidade/volume por embalagem, esta mudança será considerada maior de composição (7.c.). Esta mudança não se classifica como 7.b. porque será necessário alterar a descrição da apresentação de vidro para plástico e porque esta mudança acarreta em mudança das características da embalagem em relação à capacidade protetora e interação com o conteúdo.

3.11.136. Quando a norma informa “forma e dimensões da embalagem” seria da embalagem primária ou do produto acabado?

No contexto de mudanças do tipo 7, a norma se refere a forma e dimensões da embalagem, não do produto acabado.

3.11.137. Existe um percentual aceitável para diferença da forma e das dimensões da embalagem?

As formas e dimensões da embalagem são definidas em suas especificações. Quanto a um percentual aceitável para que a mudança seja menor, não existe um percentual fixo tido como aceitável. Se as condições dadas na mudança menor (7.d.), então ela será classificada como menor. Caso contrário, a mudança será considerada maior (7.e.).

3.11.138. A alteração da espessura de alumínio blíster de 0,025mm para 0,021mm enquadra-se em qual item da RDC nº 73 de 07 de Abril de 2016?

As mudanças de composição da embalagem serão consideradas menores (7.b.) se cumprirem com as condições descritas neste tipo de mudança, caso contrário serão consideradas maiores. No caso, a redução da espessura do blister não vai cumprir a condição **“em que haja equivalência ou melhora do material e das características da embalagem em relação à capacidade protetora e interação com o conteúdo”**. Portanto, esta mudança não poderá ser considerada 7.b. e será considerada 7.c.

3.11.139. A mudança de embalagem primária de comprimidos simples de blister de alumínio e PVC incolor para blister de alumínio e PVC âmbar, para maior proteção do medicamento, pode ser considerada mudança menor de embalagem (7.b.)?

Não. Esta mudança não cumpre com a condição **“sem alterar o tipo, forma e dimensões da embalagem, a quantidade/volume por embalagem e a descrição da apresentação”** e deve ser considerada mudança 7.c.

3.11.140. A empresa está se preparando para protocolar a mudança 7,c.(maior de composição de embalagem primária) de acordo com a RDC 73/16 e gostaria de um esclarecimento quanto à documentação solicitada no item 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”.

Considerando que a empresa possui 2 fabricantes de fármaco aprovado (A e B, por exemplo) e que ambos fármacos possuem as mesmas propriedades físico-químicas, entende-se que é possível o envio das seguintes documentações para atendimento do referido item:

- Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote com o fabricante A**
 - Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 lote com o fabricante B**
- E, após a implementação da mudança, o Relatório de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial poderá ser produzido ou com o fabricante A ou com o B, ficando a critério da empresa, uma vez que, as propriedades físico-químicas dos fármacos foi comprovada. O entendimento da empresa está correto?**

A empresa deverá discutir a semelhança entre as especificações e as propriedades físico-químicas dos IFAs produzidos pelos dois fabricantes, e também apresentar e discutir dados históricos de estabilidade do produto fabricado com os dois fabricantes de IFA. Esta discussão será avaliada e, se for acatada, o procedimento proposto pela empresa será aceito.

3.11.141. Qual a diferença entre mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária (7.d.) e de mudança maior (7.e.)? A Anvisa pode dar alguns exemplos?

Para se enquadrar como mudança menor, ela não deve ser em parte da embalagem que possa afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento. Ademais, a mudança 7.d. não se aplica a medicamentos estéreis. Qualquer mudança de forma e/ou dimensão da embalagem primária que não se aplique como 7.d. deve ser considerado como 7.e.

Abaixo são descritos alguns exemplos:

Descrição da mudança	Enquadramento	Por que não é menor?
Em um xarope, frasco de vidro tipo I incolor, mudança de frasco de 40mL para frasco de 45mL, com manutenção da quantidade de xarope (30mL)	7.d.	-
Cápsulas em frasco, mudança de frasco cilíndrico de HDPE de 20cm de altura por 10cm de diâmetro e tampa de HDPE de 5cm de diâmetro para frasco cilíndrico de HDPE de 30cm de altura por 7cm de diâmetro e tampa de HDPE de 5cm de diâmetro (ambos com 30 cápsulas).	7.d.	-
Solução injetável, ampola de vidro incolor tipo I de 10mL para ampola de vidro incolor tipo I de 15mL, mantendo o volume de solução	7.e.	Produto estéril
Solução oral (gotas), com frasco de HDPE de 10mL e gotejador de 5cm de diâmetro para frasco de HDPE de 10mL e gotejador de 3cm de diâmetro	7.e.	Gotejador caracteriza parte da embalagem que pode afetar administração do medicamento.

3.11.142. O que a Anvisa quis dizer com a palavra “características” do diluente objeto de mudança 7.j.?

Qualquer mudança pós-registro conforme descrito no artigo 12, por exemplo: controle métodos analíticos, testes, limites de especificação, composição, processo produtivo, embalagem, local de fabricação do diluente, prazo de validade, cuidados de conservação, etc.

3.11.143. A mudança de fornecedor de embalagem primária sem qualquer mudança nas especificações configura alteração pós-registro?

A mudança (inclusão, substituição ou exclusão) de fornecedor da embalagem primária, desde que mantidas exatamente as mesmas especificações da embalagem, não configura alteração pós-registro. Recomenda-se que esta mudança seja notificada como informação suplementar em HMP.

3.11.144. Quando a empresa desejar incluir novo fornecedor de material de embalagem primária e este fornecedor tiver diferentes especificações para o seu material, esta mudança será considerada mudança pós-registro?

A mudança de fornecedor de embalagem, por si só, não caracteriza mudança pós-registro. Entretanto, se houver diferença qualitativa ou quantitativa de composição da embalagem, deverá ser considerada mudança 7.b. ou 7.c. conforme o caso. Se houver mudança na forma e/ou dimensão da embalagem, deverá ser considerada mudança 7.d. ou 7.e. conforme o caso. Se houver mudança em parte da embalagem sem contato com o medicamento, deverá ser considerada mudança 7.f. Ainda, se for necessária mudança no controle de qualidade da embalagem pelo fabricante do medicamento, deve ser considerada a mudança 7.l.

3.11.145. Como devem ser enquadradas as mudanças nos tamanhos de corte dos blisters, nas quais não há mudança nas dimensões da bolha?

Se não houver outra alteração, este tipo de mudança não configura mudança pós-registro nos termos da RDC 73/2016 e não precisa ser protocolado para cumprimento desta Resolução.

3.11.146. As mudanças de rotulagem previstas na RDC 71/2009 configuram mudanças pós-registro nos termos da RDC 73/2016? É necessário fazer PATE para elas?

Mudanças previstas exclusivamente na norma de rotulagem não estão no escopo da RDC 73/2016 e para elas não será exigido o PATE.

3.11.147. Quais são as expectativas da Agência quanto ao documento 1 das mudanças do tipo 7 (Caracterização da nova embalagem e comparação com a embalagem anterior, quando aplicável)?

Para este documento, devem ser apresentadas, detalhadamente, todas as características da nova embalagem proposta, tais como:

- Sua descrição, por exemplo: plástico com três camadas, com nome comercial de XXXX;
- Seu desenho detalhado, com formato e todas as dimensões – é possível apresentar esses dados por meio de uma figura esquemática;
- Materiais componentes, por exemplo: camada mais externa de PVC, intermediária de PVDC e interna de PTFE;
- Especificações da embalagem: suas especificações técnicas, contemplando os dados pertinentes que ainda não tenham sido apresentados, tais como aparência, características de permeabilidade declaradas pelo fabricante, etc.

Quando houver necessidade de se comparar com a embalagem anterior, por exemplo, quando se está fazendo uma troca de embalagem ou sugerindo um tipo de embalagem mais protetor, esta deve ser feita apresentando todas as características descritas anteriormente para ambas as embalagens (anterior e proposta). Sugere-se que esta comparação seja feita em forma de tabela. Nos casos em que se deseja demonstrar que determinada embalagem é mais protetora ou confere mais estabilidade ao produto, é importante que esta comparação envolva a permeabilidade a todos os possíveis agentes degradantes, como umidade, oxigênio e luz, já que determinados materiais podem ser menos permeáveis a um agente e mais permeáveis a outro.

De maneira geral, para o documento 1, não são esperados testes específicos, já que esses testes são solicitados nos demais documentos. É esperado que se apresente os dados já citados, com base em informações do fabricante da embalagem e, possivelmente, no conhecimento da empresa.

3.11.148. Quais são as expectativas da Agência quanto ao documento 4 das mudanças do tipo 7 ("Comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e o 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")?

Neste documento, espera-se que a empresa avalie qualquer interação entre o medicamento e sua embalagem primária, comparando as características da embalagem aprovada com a da embalagem proposta. Os principais tipos de interação conhecidos são a migração de componentes extraíveis do material de embalagem para o produto ou a perda de componentes do produto por adsorção à embalagem. Essas interações são mais frequentes, porém não limitadas, a formas farmacêuticas líquidas, e são mais preocupantes em medicamentos injetáveis e inalatórios. Assim, é importante que a empresa faça uma avaliação dos componentes da embalagem proposta, incluindo compostos formados ou já existentes com tendência para migrar para o produto.

Quanto aos testes e princípios que precisam ser seguidos, recomenda-se que a empresa utilize bibliografia reconhecida sobre o tema, como, por exemplo, os capítulos <1663>, <1664> e <1664.1> da USP.

3.12. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 9 (PRAZO DE VALIDADE E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO)

3.12.149. Caso a empresa tenha aprovado vários fabricantes de medicamento e/ou de fármaco para um produto e deseje aumentar o prazo de validade deste produto, de quantos lotes e de quais fabricantes será necessário apresentar estudo de estabilidade?

Para a mudança 9.b. é necessário enviar relatório de estabilidade de 3 (três) lotes. Considerando o disposto no Art. 23:

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

Considerando ainda o disposto no Art. 9º da RDC 60/2014:

Art. 9º Caso a empresa solicite concomitantemente ao registro a inclusão de mais de um local de fabricação do medicamento ou mais de um local de fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA), deverá apresentar toda a documentação e provas adicionais exigidas na legislação específica vigente de alterações pós-registro.

Parágrafo único. Para os casos em que a legislação específica vigente de alterações pós-registro solicitar a apresentação de protocolo de estudos de estabilidade, para o registro deverá ser apresentado o estudo acelerado completo e o de longa duração em andamento.

Entende-se que, como regra, deve ser apresentado estudo de estabilidade de 3 (três) lotes de um fabricante e mais 1 (um) lote de cada um dos fabricantes adicionais. Caso isso não seja apresentado, é imprescindível que seja enviada justificativa técnica e racional que permita concluir que os dados de estabilidade obtidos são representativos de todos os fabricantes. Essa justificativa precisa incluir uma avaliação histórica do comportamento de estabilidade de todos os fabricantes e uma demonstração de que os resultados de estabilidade são semelhantes.

3.12.150. A que se refere a mudança 9.d. (mudança de condição de armazenamento adicional)? Em que casos ela será aplicada?

Esta mudança se refere a qualquer caso em que não haja alteração nas instruções gerais de armazenamento, mas em instruções adicionais.

Esta mudança se aplicará, por exemplo, em casos que for adicionada ou retirada a frase “proteger do calor”, “proteger da umidade” ou “proteger da luz”.

3.13. ANEXO I – MUDANÇA DO TIPO 10 (INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO)

3.13.151. Nas inclusões de novas concentrações em que o fabricante do IFA foi o mesmo aprovado no registro das demais concentrações, é necessário reenviar a documentação prevista no inciso I do Art. 22 da RDC 60/2014?

Neste caso, é permitido que a empresa envie justificativa de ausência da documentação, confirmando que se trata do mesmo fabricante e da mesma rota de síntese que aqueles já aprovados no registro.

3.13.152. Nas inclusões de novas concentrações, pode ser justificada ausência do PATE?

A ausência do PATE pode ser justificada no caso de inclusão de nova concentração (mudanças do tipo 10).

3.14. PARECER TÉCNICO DA EMPRESA – PATE

3.14.153. É obrigatório utilizar o modelo de PATE disponibilizado pela Anvisa?

Não. O modelo disponibilizado pela Anvisa é uma recomendação e corresponde ao entendimento da Anvisa de quais informações devem estar presentes; o documento também está organizado de modo a facilitar a acelerar a análise pela área técnica.

3.14.154. O PATE pode ser apresentado em língua estrangeira?

Com a publicação da RDC 50/2013, é permitido o envio de documentos em inglês ou espanhol. Todavia, a ANVISA poderá encaminhar exigência solicitando a tradução.

3.14.155. O PATE apresentado por empresa estrangeira pode ser submetido diretamente?

Não. A assinatura dos profissionais da empresa brasileira detentora do registro do medicamento é indispensável, conforme Art. 15, § 4º da RDC 73/2016.

3.14.156. Como deverão ser feitos a numeração e o versionamento do PATE?

As páginas do PATE deverão ser numeradas sequencialmente, e ao final de cada PATE haverá um histórico de números e versões do PATE para melhor orientação da empresa e da ANVISA, no qual será estabelecido o expediente referente a cada PATE e a qual(is) forma(s) farmacêutica(s), concentração(ões) e apresentação(ões) este expediente/ peticionamento se refere.

3.14.157. Deve ser feito um PATE por forma farmacêutica?

O PATE deve ser realizado por mudança peticionada. Cada expediente deve conter apenas um PATE.

3.14.158. No caso de mudanças paralelas ou concomitantes, é necessário preencher um PATE por mudança?

Não. Um PATE deve ser preenchido considerando todas as mudanças: principal, paralelas e concomitantes. No caso de mudanças paralelas, o mesmo PATE pode ser anexado a todos os expedientes, ou pode ser feita referência ao expediente que contém o PATE.

3.14.159. Como serão definidos os responsáveis por cada área apontados no Art. 15, § 4º da Resolução?

Os responsáveis serão definidos à critério da empresa, com exceção do responsável técnico que deve ser conforme cadastrado no banco de dados da Anvisa.

3.14.160. É necessário apresentar PATE para mudanças pós-registro de medicamentos clones?

Se a mudança pós-registro for protocolada com o assunto: Modificação Pós-Registro – CLONE, o PATE deve ser apresentado no medicamento matriz. Qualquer outra mudança pós-registro no clone deve ser acompanhada do PATE desde que exigido na RDC nº 73/2016.

3.14.161. É necessário apresentar PATE para todas as mudanças previstas na RDC 73/2016?

Não. Conforme Art. 15, §2º da RDC 73/2016, dispensa-se o PATE para cancelamento de registro do medicamento (12.b) e da apresentação (12.c).

Ainda, a ausência do PATE pode ser justificada para as alterações do tipo 1.a. (mudança de razão social do fabricante do IFA), 5.a. (alteração de razão social do fabricante do medicamento), 12.a. (mudança de nome comercial do medicamento) e 12.d. (exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto).

A ausência de PATE também pode ser justificada para a inclusão de nova concentração, considerando que esta petição tem característica de registro inicial.

3.14.162. No modelo de PATE disponibilizado pela Anvisa, menciona-se a necessidade de preencher o número de expediente no qual a condição foi aprovada. Entretanto, no caso de mudanças de implementação imediata e anotação em HMP, é possível que o número de expediente não tenha sido gerado ainda, embora a condição já esteja aprovada porque é de implementação imediata. Como proceder neste caso?

Neste caso a empresa deve informar o número do expediente da última condição aprovada (antes das mudanças de HMP) e também informar que as diferenças entre esta condição e a descrita pela empresa são devido a uma mudança cujo HMP ainda não foi protocolado, e será em xx/xxxx (mês e ano do protocolo deste HMP).

3.14.163. No modelo de PATE apresentado pela Anvisa, é necessário preencher todos os itens e sub-itens separadamente?

Não. O Manual de submissão do PATE não tem caráter mandatório, ele é orientativo e traz o modelo recomendado pela ANVISA, e estabelece o que a Anvisa considera satisfatório para ser apresentado no parecer a ser elaborado pela empresa. Abordagens diferentes, desde que contemple o previsto na RDC no. 73/2016, podem ser utilizadas.

O modelo disponibilizado neste manual engloba todas as mudanças pós-registro previstas na RDC no. 73/2016. Por isso, de acordo com o tipo de mudança pleiteada,

há itens aplicáveis e não aplicáveis, os quais deverão ser definidos de acordo com o(s) tipo(s) de mudança(s) pleiteada(s).

Não se espera que, necessariamente, a abordagem dos itens seja individual e separada, mas ela pode ser feita de maneira conjunta. Por exemplo, no item 4.2.1, é facultativo enviar um texto único que aborde todos os sub-itens (4.2.1.1 a 4.2.1.6) conforme a necessidade para o caso ou abordar separadamente cada um dos itens.

3.14.164. A que lote se refere o “lote referência”, mencionado no modelo de PATE?

Conforme descrito na Resolução, o 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. Ele não deve ser confundido com o lote do medicamento de referência, nem com o lote a ser usado como “referência” nos ensaios comparativos de desempenho. O lote referência é aquele que será sempre usado como base para enquadramento das mudanças.

Por exemplo, considerar a seguinte situação:

- Medicamento similar registrado em 1999, sendo que o lote utilizado para as provas de registro foi o **lote A**.
- Em 2006, foi fabricado um lote com diversas alterações pós-registro (**lote B**), e este lote foi utilizado para estudo de bioequivalência que subsidiou a adequação do medicamento à RDC 134/2003. Esta renovação de registro teve seu deferimento publicado em 2012.
- Em 2013, a empresa fez uma alteração menor de excipiente, usando como teste o **lote C**.
- Em 2017, a empresa deseja fazer nova alteração pós-registro e o **Lote D** será utilizado como teste;

O Lote B é o lote de referência, e deve ser considerada a tabela abaixo:

Lote	Se alteração menor	Se alteração maior (BD/BE)
Comparar para enquadrar a mudança	Lote D vs. Lote B	Lote D vs. Lote B
Ensaio comparativos (ex. Perfil de Dissolução)	Lote D vs. Lote C	Lote D vs. Med. De Referência*

*Neste caso, lote D passa a ser o lote de referência para mudanças futuras.

3.14.165. Como deve ser feita a análise de risco mencionada no item 3 do modelo de PATE?

A análise de risco é responsabilidade da empresa e o modelo por ela utilizado deve ser tecnicamente embasado. Em geral, o procedimento correto envolve, nesta sequência:

- Identificação do que se pretende mudar (mudança principal);
- Identificação do que terá que ser mudado em decorrência da principal (mudanças concomitantes);
- Análise de risco do conjunto de mudanças para a eficácia, segurança e qualidade do produto e verificação do cumprimento de condições na norma para enquadramento;
- Decisão pelo enquadramento e classificação de todas as mudanças (maiores / menores; concomitantes / paralelas).

Assim, é recomendável que a empresa avalie em conjunto a mudança desejada e os parâmetros que precisarão ser ajustados em decorrência desta mudança. Por exemplo, a mudança desejada pode ser um aumento de tamanho de lote, entretanto em decorrência desta mudança podem ser necessários ajustes no processo de produção, que também devem ser classificados como mudança menor ou maior. Embora a situação ideal seja que os ajustes sejam planejados antes da fabricação, é possível que a necessidade de alguns ajustes só seja percebida durante a produção de determinado lote; este lote pode ou não ser o utilizado para realização das provas necessárias (perfil de dissolução, estabilidade, etc.), mas de qualquer forma a análise de risco, a princípio, não deverá levar em consideração o resultado dessas provas. É importante notar que, se uma mudança inicialmente foi proposta como menor, mas identifica-se a necessidade de ajustes ou mudanças que serão classificadas como maiores (por exemplo, identifica-se a necessidade de mudar parâmetros em etapa crítica do processo em decorrência de inclusão menor de tamanho de lote), o conjunto de mudanças deve ser considerado maior, mesmo que teoricamente a mudança maior seja decorrente da menor.

3.14.166. A quais dados o item 4.1.2 do PATE se refere?

Conforme definido no modelo de PATE, refere-se aos documentos, estudos, dados brutos e demais provas que sustentem as informações apresentadas na petição e que instruíram este PATE. Portanto, fazem parte desses documentos:

- Ordem(ns) de produção do(s) lote(s) que tiveram análises de controle de qualidade, estabilidade, validação analítica e ensaios comparativos de desempenho apresentados nas petições;
- Dados originais dos equipamentos (cromatogramas, espectros, registros de titulação) de todas as amostras e padrões utilizados nas análises de controle de qualidade, estabilidade, validação analítica e ensaios comparativos de desempenho que foram apresentados nas petições;
- Folhas de cálculo originais ou dados eletrônicos que permitam que, se necessário, os resultados sejam novamente obtidos a partir dos dados originais dos equipamentos.

Estão incluídos neste item os dados dos lotes comerciais utilizados como comparadores nos ensaios de desempenho, que devem ser armazenados conforme o disposto nas normas de Boas Práticas de Fabricação.

Considerando que o modelo do PATE é recomendatório, não há obrigação de que a declaração seja feita exatamente conforme descrito no modelo, mas é entendimento da Anvisa de que a declaração conforme sugerido é a melhor forma de armazenamento dos documentos.

Caso a empresa entenda que o armazenamento dos dados durante toda a vigência do registro é inviável ou desnecessário, é opção da empresa preencher o PATE com declaração correspondente. Mas é fortemente recomendável que o armazenamento dos dados originais possibilite a verificação e, se necessário, a reavaliação, de todos os dados apresentados nas alterações pós-registro do produto.

3.14.167. O que compreende o item 4.1.3. do modelo de PATE (Declaração de aprovação/ qualificação dos fornecedores de todas as matérias-primas envolvidas no processo produtivo)? Devem ser enviados dados, ou relatório de qualificação?

A empresa fabricante do medicamento deve enviar uma declaração de que os fornecedores de matérias-primas são aprovados/qualificados. A declaração será baseada no procedimento de qualificação de fornecedores da empresa.

3.14.168. No item 4.2.7.7 do PATE, é informado que a avaliação dos dados de estabilidade pode ser posterior, nos casos em que é apresentado somente o protocolo. Como deve ser enviada esta avaliação?

Neste caso, a empresa deve enviar, inicialmente, o PATE sem o preenchimento desta informação. Nos HMP posteriores à implementação da mudança, a empresa deve enviar a atualização dos estudos de estabilidade juntamente com uma complementação do PATE anterior, contemplando a avaliação dos dados de estabilidade.

Ressaltamos que não é necessário reenviar todo o PATE, nem elaborar novo PATE. Deve ser enviado apenas complemento ao PATE anterior, assinado pelo responsável técnico e pelo responsável pelos estudos de estabilidade, com a avaliação. Neste complemento, a empresa deve fazer referência à numeração e à versão do PATE anterior.

3.14.169. É necessário enviar algum documento adicional anexo ao PATE?

Não. Todos os documentos pertinentes devem ser enviados no protocolo da petição. O PATE deve apresentar somente uma discussão dos documentos já enviados.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Resolução – RDC nº 37, de 3 de agosto de 2011.](#) Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.

[Resolução – RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015.](#) Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

[Resolução - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014.](#) Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

[Resolução – RDC nº 73, de 7 de abril de 2016.](#) Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

[Resolução – RE nº 1, de 29 de julho de 2005.](#) Autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.

Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Autoriza, ad referendum, a publicação do guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	20/06/2016	Emissão inicial
2ª	05/10/2016	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração de modelo • Inclusão do item 3.13 • Inclusão das perguntas 3.2.4, 3.3.16, 3.3.21, 3.3.22, 3.3.24, 3.3.25, 3.3.26, 3.3.27, 3.3.29, 3.3.30, 3.4.39, 3.1.40, 3.1.41, 3.6.45, 3.6.46, 3.6.47, 3.6.48, 3.6.57, 3.6.59, 3.6.61, 3.7.66, 3.7.67, 3.7.74, 3.7.75, 3.7.76, 3.7.80, 3.7.81, 3.7.83, 3.7.85, 3.8.90, 3.8.93, 3.8.94, 3.8.95, 3.8.96, 3.8.97, 3.8.98, 3.9.101, 3.9.102, 3.9.103, 3.10.108, 3.10.109, 3.10.110, 3.10.111, 3.10.112, 3.10.113, 3.10.114, 3.10.115, 3.10.117, 3.10.118, 3.10.120, 3.10.121, 3.10.122, 3.10.123, 3.10.125, 3.10.126, 3.10.127, 3.10.128, 3.10.129, 3.10.133, 3.11.135, 3.11.136, 3.11.137, 3.11.138, 3.11.139, 3.11.140, 3.11.141, 3.11.143, 3.11.144, 3.11.145, 3.11.146, 3.11.147, 3.11.148, 3.12.150, 3.13.151, 3.13.152, 3.14.158, 3.14.161, 3.14.162, 3.14.163, 3.14.165, 3.14.166 e 3.14.168. • Alteração das perguntas 3.2.2, 3.2.3, 3.3.19, 3.6.53, 3.10.119 e 3.12.149.