

Diário Oficial da União – Seção 01
DOU 07 de outubro de 2009
[Página 60-67]

RESOLUÇÃO-RDC 48, DE 6 DE OUTUBRO DE 2009

Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências.

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

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

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

considerando que o registro dos produtos de que trata a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976, poderá ser objeto de regulamentação pela Anvisa, visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, nos termos do art. 41 da Lei n° 9.782, de 1999, desde que isto não implique riscos à saúde da população ou à condição de fiscalização das atividades de produção e circulação;

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

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

adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos

mínimos para os procedimentos de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos, nos termos desta Resolução.

Capítulo I

Seção I Objetivo

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

Seção II Abrangência

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

Seção III Definições

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

I. Histórico de Mudanças do Produto (HMP): Formulário no qual deverão ser registradas as mudanças/alterações ou inclusões pósregistro de medicamentos. Algumas mudanças consideradas de menor impacto, conforme definidas nesta norma, serão registradas somente neste histórico e isentas de protocolização individual.

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

III. Mudanças múltiplas concomitantes: São mudanças decorrentes de uma solicitação principal de acordo com o escopo deste regulamento. Quando permitidas nesta norma, poderão ser realizadas concomitantemente à mudança principal sem necessidade de protocolização adicional.

IV. Mudanças múltiplas paralelas: Protocolização conjunta de duas ou mais solicitações de mudanças diretamente relacionadas e que ocorrem simultaneamente.

Capítulo II DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 5º A Anvisa concede, para os seguintes assuntos desta Resolução, autorização prévia para a implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no Histórico de Mudanças do Produto, conforme disposto nos termos dos capítulos específicos deste Regulamento.

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

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

§ 2º As alterações não relacionadas neste artigo só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para cada petição.

Art. 6º Toda a documentação deve estar de acordo com legislação específica e, existindo guia específico este deverá ser atendido integralmente.

Art. 7º Todas as petições de alterações, inclusões, suspensões, reativações, e cancelamentos pós-registro que necessitem de protocolização deverão estar acompanhadas dos seguintes documentos:

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

Art. 8º O Histórico de Mudanças do Produto - Anexo III deverá ser protocolizado na Anvisa, sendo dispensada a apresentação de Formulários de Petição - FP1 e FP2 para o mesmo e poderá ser objeto de auditoria.

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

Art. 10 Nos casos em que for solicitado relatório de estudo de estabilidade, poderá ser apresentado o estudo de estabilidade acelerado, obrigatoriamente acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou estudo de estabilidade de longa duração concluído.

Art. 11 Nos casos em que for exigido protocolo ou relatório de estudo de estabilidade, os dados do estudo de estabilidade gerados após o peticionamento deverão ser incluídos no Histórico de Mudanças do Produto.

Art. 12 Os resultados fora de especificação do estudo de estabilidade em

andamento devem ser informados imediatamente à Anvisa e, posteriormente à conclusão da investigação, deverá ser enviada proposta de ação corretiva.

Art. 13 O prazo de validade do medicamento será definido de acordo com os resultados de estabilidade apresentados.

Parágrafo único. Nos casos em que o estudo enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele já registrado, o mesmo será reduzido e não será necessário o peticionamento da redução do prazo de validade.

Art. 14 Nos casos em que seja solicitado protocolo de estudo de estabilidade, o prazo de validade registrado será mantido.

Art. 15 Os Anexos I, II, IV, V e VI referidos nesta norma devem ser apresentados de acordo com os modelos propostos devidamente assinados pelo responsável técnico da empresa detentora do registro.

Art. 16 Para a categoria de medicamentos específicos, não será necessário o envio dos documentos a seguir:

I. Relatórios técnicos de estudo de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência;
e

II. Relatório de perfil de dissolução comparativo.

Art. 17 Não será necessário anexar à petição os novos modelos de texto de bula e rotulagem para as alterações pós-registro que necessitem de atualização dos mesmos, exceto quando solicitados nesta norma ou a critério da Anvisa.

§ 1º A empresa deverá atualizar as informações na bula somente após a aprovação das adequações, alterações, exclusões, inclusões ou reduções pós-registro.

§ 2º A empresa deverá atualizar as informações na bula e rotulagem referentes aos itens I, II, VII, IX e X do art. 5º imediatamente após a alteração, observadas outras regras específicas.

Art. 18 Nos casos em que a solicitação pós-registro se referir a mais de uma concentração de uma mesma forma farmacêutica, a mesma deverá ser protocolizada com relatório de estabilidade, relatório de produção e laudo de controle de qualidade referente à maior e menor concentração.

Capítulo III DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE FABRICAÇÃO

Seção I Da Alteração ou Inclusão de local de embalagem secundária

Art. 19. Refere-se às mudanças relacionadas à alteração ou inclusão do local da linha de embalagem secundária.

Art. 20. A petição de alteração descrita nesta seção deverá estar acompanhada do Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.

Art. 21. As alterações ou inclusões de local de embalagem secundária podem ser implementadas imediatamente após a data de protocolização da petição.

Seção II Da Alteração ou Inclusão de local de embalagem primária

Art. 22. Refere-se às mudanças relacionadas à alteração ou inclusão do local da linha de embalagem primária.

Art. 23. É permitida a inclusão ou alteração concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária.

Art. 24. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.

Art. 25. A petição de alteração descrita nesta seção deverá estar acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido;

II. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 26. As alterações ou inclusões de local de embalagem primária podem ser implementadas imediatamente após a data de protocolização da petição.

Art. 27. As disposições desta seção não se aplicam aos medicamentos estéreis.

Seção III

Da Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional

Art. 28. Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação convencional.

§ 1º Para produtos estéreis, considera-se alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento a substituição ou adição de local de fabrico da linha completa de produção, podendo excetuar-se apenas a etapa de embalagem secundária.

§ 2º As alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária, quando isoladas, devem ser realizadas de acordo com as seções específicas.

§ 3º Para fins deste regulamento não deverão ser peticionadas as alterações ou inclusões das etapas de aquisição de materiais, de pesagem, de rotulagem, de estocagem e de expedição do medicamento.

Art. 29. É permitida, concomitantemente, a alteração menor ou moderada do processo de produção ou a alteração dos equipamentos.

Art. 30. As petições de Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.

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

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

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

VI. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto;

Parágrafo único. Quando a alteração ou inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, o item V poderá ser substituído por "Protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3(três) lotes iniciais".

Art. 31. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 30, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 32. As alterações ou inclusões de local de fabricação do medicamento de liberação convencional só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção IV

Da Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada

Art. 33. Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação, de medicamentos de liberação modificada.

§ 1º Para produtos estéreis, considera-se alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento a substituição ou adição de local de fabrico da linha completa de produção, podendo excetuar-se apenas a etapa de embalagem secundária.

§ 2º As alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária, quando isoladas, devem ser realizadas de acordo com as seções específicas.

§ 3º Para fins deste regulamento não deverão ser peticionadas as alterações ou inclusões das etapas de aquisição de materiais, de pesagem, de rotulagem, de estocagem e de expedição do medicamento.

Art. 34. É permitida, concomitantemente, a alteração do processo de produção ou a alteração dos equipamentos.

Art. 35. As petições de alterações ou inclusões de local de fabricação de medicamentos de liberação modificada deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido.
 - II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V;
 - III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;
 - IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
 - V. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;
 - VI. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto;
 - VII. Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência;
§ 1º Quando a alteração ou inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação modificada não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, o item V poderá ser substituído por "Protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3(três) lotes iniciais";
§ 2º Quando a alteração ou inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação modificada não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, é dispensada a apresentação do item VII.
- Art. 36. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 35, as seguintes regras:
- I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;
 - II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
 - III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.
 - IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;
- Art. 37. As alterações ou inclusões de local de fabricação do medicamento de liberação modificada só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo IV DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO

Art. 38. Refere-se aos ajustes ou alterações no processo de produção do produto acabado.

Seção I Da alteração ou inclusão menor do processo de produção

Art. 39. Considera-se alteração ou inclusão menor do processo de produção os ajustes de menor impacto no processo produtivo relacionados à alteração de parâmetros de etapas do processo, tais como: velocidade, temperatura, tempo e ordem de adição dos componentes da fórmula.

Parágrafo único. A disposição deste artigo não se aplica às mudanças no processo de esterilização.

Art. 40. As alterações ou inclusões menores do processo de produção devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

V. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 41. As alterações ou inclusões menores do processo de produção podem ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolização e de análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao Histórico de Mudanças do Produto.

Seção II

Da alteração ou inclusão moderada do processo de produção

Art. 42. Considera-se alteração ou inclusão moderada do processo de produção os ajustes de impacto moderado no processo produtivo, que não se enquadrem em alteração menor ou maior do processo de produção.

Parágrafo único. A disposição deste artigo aplica-se às mudanças no processo de esterilização.

Art. 43. As petições de alterações ou inclusões moderadas do processo de produção devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

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

Art. 44. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 43, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 45. As alterações ou inclusões moderadas do processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção III

Da alteração ou inclusão maior do processo de produção

Art. 46. Considera-se alteração ou inclusão maior do processo de produção as mudanças que altere o tipo de processo de produção, como a mudança de via seca para úmida e vice-versa, ou alterações de produção que impactem no sistema de liberação do fármaco.

Art. 47. As petições de alterações ou inclusões maiores do processo de produção devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

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

VI. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto;

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

Art. 48. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 47, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 49. As alterações ou inclusões maiores do processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo V DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO EQUIPAMENTO

Art. 50. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento com igual ou diferente capacidade, desenho ou princípio de funcionamento ou automatização do equipamento.

Seção I

Da alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária

Art. 51. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária.

Art. 52. As alterações ou inclusões de equipamento de embalagem primária podem ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolização e de análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A referida mudança deverá ser registrada no Histórico de Mudanças do Produto.

Seção II

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

Art. 53. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, excetuando os equipamentos da linha de embalagem.

Art. 54. É permitida a variação da capacidade, a automatização do equipamento ou alteração menor do processo de produção concomitantemente com a alteração a que se refere esta seção.

Art. 55. As alterações ou inclusões de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa

acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária. II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V;

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

V. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

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

Art. 56. As alterações ou inclusões de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento podem ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolização e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao Histórico de Mudanças do Produto.

Seção III

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

Art. 57. Refere-se à alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento ou de equipamento com diferente desenho e mesmo princípio de funcionamento, excetuando os equipamentos da linha de embalagem.

Art. 58. É permitida, concomitantemente, a alteração menor e moderada do processo de produção em função da alteração de equipamento.

Art. 59. A petição de alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento ou de equipamento com diferente desenho e mesmo princípio de funcionamento deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária. II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V;

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

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

VI. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto;

Art. 60. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 59, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 61. As alterações ou inclusões de equipamento com diferente desenho ou princípio de funcionamento só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo VI DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO TAMANHO DO LOTE

Seção I Da inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes

Art. 62. Refere-se à inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote.

Parágrafo único. A disposição deste artigo não se aplica aos medicamentos de concentração inferior a 0,99mg por unidade posológica, exceto para soluções perfeitas.

Art. 63. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 64. A inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

V. Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 65. A inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes pode ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolização e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao Histórico de Mudanças do Produto.

Seção II

Da inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes

Art. 66. Refere-se à inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote.

Art. 67. Aplica-se a qualquer inclusão de tamanho de lote para medicamentos de concentração inferior a 0,99 mg por unidade posológica, exceto para soluções perfeitas

Art. 68. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 69. A petição de inclusão do tamanho do lote deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária. II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a", "c" e "d" do Anexo V;

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

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

Art. 70. A inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo VII

DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AOS EXCIPIENTES

Art. 71. Refere-se às mudanças quantitativas e qualitativas do(s) excipiente(s) da formulação

Seção I

Da inclusão de nova apresentação por alteração de sabor

Art. 72. Refere-se à inclusão de sabor através da adição ou exclusão de aromatizante, edulcorante, flavorizante ou corante a uma formulação já registrada.

Art. 73. A presente inclusão resulta em novo número de registro e não cancela o anterior.

§ 1º Caso não exista interesse em manter a apresentação anterior, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º Caso a empresa queira alterar sabor, de acordo com o disposto no Art. 72, sem resultar em um novo número de registro, deverá ser peticionada a alteração menor ou moderada de excipientes.

Art. 74. A petição de inclusão de sabor, odor ou cor deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa peticionária.

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

III. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do Anexo V;

IV. Especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro.

V. Informações referentes à encefalopatia espongiiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;

VI. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

VIII. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

IX. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

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

Art. 75. A inclusão de nova apresentação por alteração de sabor só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II

Da alteração menor de excipiente

Art. 76. Refere-se à redução ou exclusão de corante, edulcorante, flavorizante ou aromatizante e às alterações quantitativas que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes – Anexo II.

Art. 77. A petição de alteração menor de excipiente deve ser acompanhada

dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária. II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do Anexo V;

III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

V. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

VI. Protocolo de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

VII. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante;

Parágrafo único. Quando se tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor sabor ou odor será dispensada a apresentação do item V.

Art. 78. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 77, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 79. A alteração menor de excipiente pode ser implementada imediatamente após a protocolização da petição.

Seção III

Da alteração moderada de excipiente

Art. 80. Refere-se às mudanças quantitativas e qualitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo II e às alterações referentes às formas farmacêuticas não contempladas pelo referido Anexo.

Art. 81. A petição de alteração moderada de excipiente deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa

poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária. II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do Anexo V;

III. Especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro.

IV. Informações referentes à encefalopatia espongiiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;

V. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

VII. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

VIII. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

IX. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante;

Art. 82. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 81, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 83. A alteração moderada de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção IV

Da alteração maior de excipiente

Art. 84. Refere-se às mudanças quantitativas e qualitativas que estiverem acima dos limites descritos para alteração moderada do Anexo de excipientes - Anexo II.

Art. 85. A petição de alteração maior de excipiente deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do Anexo V;

III. Especificação e metodologia analítica, com referência bibliográfica utilizada, ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro.

IV. Informações referentes à encefalopatia espongiiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;

V. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

VII. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

VIII. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

IX. Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto;

X. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante;

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

Art. 86. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 85, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 87. A alteração maior de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo VIII

DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO PRODUTO ACABADO

Art. 88. Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de método e/ou especificação do produto acabado que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Parágrafo único. A alteração, inclusão ou exclusão de método e/ou especificação do produto acabado que seja decorrente de alteração pós-registro será analisada conjuntamente à alteração proposta.

Seção I

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

Art. 89. Refere-se à mudança da faixa de especificação e à atualização,

inclusão ou substituição do método analítico para fins de adequação a compêndio oficial, ou ainda a qualquer estreitamento da faixa de especificação.

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

Art. 90. A adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação deve ser acompanhada da descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência.

Art. 91. A adequação de especificações e método analítico a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação pode ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolização e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao Histórico de Mudanças do Produto.

Seção II

Da atualização de especificações e métodos analíticos

Art. 92. Refere-se à:

a. Atualização de especificações e de método(s) analítico(s) nos casos em que ocorra alteração ou inclusão de método(s) analítico(s) ou de especificação(ões) que não conste nos compêndios oficiais aceitos pela Anvisa;

b. Atualização ou substituição ou inclusão de método(s) analítico(s) ou especificação(ões) de produtos de degradação ou de método(s) biológico(s) de quantificação de teor;

c. Exclusão de método(s) analítico(s) ou especificação(ões).

Art. 93. A petição de atualização de especificações e método analítico deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

II. Descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência;

III. Referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio;

IV. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

V. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

Art. 94. Não é permitida exclusão de ensaio, método analítico ou especificações obrigatórias para a forma farmacêutica.

Art. 95. A atualização de especificações e metodologia analítica só pode ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo IX
DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU
AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Art. 96. Refere-se à alteração do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição.

Seção I
Da redução do prazo de validade com manutenção dos
cuidados de conservação

Art. 97. Refere-se à redução do prazo de validade do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição mantendo-se os cuidados de conservação inalterados.

Art. 98. A petição de redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote de longa duração ou acompanhamento.

Art. 99. A redução do prazo de validade, mantendo os cuidados de conservação inalterados, pode ser implementada imediatamente após a protocolização da petição, não necessitando de análise prévia pela Anvisa.

Seção II
Da redução do prazo de validade com alteração dos
cuidados de conservação

Art. 100. Refere-se à redução do prazo de validade do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição alterando-se os cuidados de conservação

Art. 101. A petição de redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes;

Art. 102. A redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

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

Art. 103. Refere-se à ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado, do produto após a reconstituição ou do produto após diluição.

Art. 104. A ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes;

Art. 105. A ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo X DA INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL

Art. 106. Refere-se à inclusão de nova apresentação na qual ocorra alteração no volume ou no número de unidades farmacotécnicas previamente registradas, ou inclusão, alteração ou retirada de acessórios.

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

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

§ 3º Para a inclusão de nova apresentação fracionável aplicase, além do disposto neste capítulo, o disposto em normativa específica.

Seção I Da inclusão de nova apresentação comercial

Art. 107. Refere-se à inclusão de nova apresentação comercial de produto não estéril e a todos os casos em que ocorra inclusão, alteração ou retirada de acessórios.

Art. 108. A petição de inclusão de nova apresentação comercial de produto não estéril deve ser acompanhada de código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);

Parágrafo único. Para produtos líquidos em que a nova apresentação sofra alteração do volume deve ser apresentado protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 109. A inclusão de nova apresentação comercial de produto não estéril e de todos os casos em que ocorra inclusão, alteração ou retirada de acessórios só poderão ser implementados após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II Da inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril

Art. 110. Refere-se à inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril.

Art. 111. A petição de inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril deve ser acompanhada de código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);

Parágrafo único. Para produtos líquidos estéreis em que a nova apresentação sofra alteração do volume deve ser apresentado relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote.

Art. 112. A inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XI DA INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO

Art. 113. Refere-se à inclusão de um novo acondicionamento ou de acondicionamento fracionável para um produto já registrado.

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

Art. 114. As apresentações resultantes da inclusão de novo acondicionamento fracionável devem atender, além do disposto neste capítulo, o que dispõe a normativa específica.

Art. 115. É permitida, concomitantemente, a alteração dos equipamentos utilizados exclusivamente para o processo de embalagem.

Art. 116. A petição de inclusão de novo acondicionamento deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral;

IV. Especificação do material de acondicionamento;

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

Art. 117. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que atenda as condições descritas no Anexo VII – Materiais de acondicionamento, o item II do Art. 116 poderá ser substituído pelo protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3(três) lotes iniciais.

Parágrafo único. A disposição deste artigo não se aplica aos medicamentos injetáveis.

Art. 118. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que atenda as condições descritas no Anexo VII – Materiais de acondicionamento, serão mantidos para o novo acondicionamento o prazo de validade e os cuidados de conservação do acondicionamento já registrado.

Art. 119. A inclusão de novo acondicionamento só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XII DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO FÁRMACO

Art. 120. Refere-se à alteração ou inclusão na rota de síntese do fármaco ou de local de fabricação do fármaco.

Parágrafo único. A disposição deste capítulo não se aplica à categoria de medicamentos específicos.

Art. 121. Toda a documentação emitida pelo fabricante do fármaco deverá ser enviada em papel timbrado.

Parágrafo Único. Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) Fármaco(s) enviar(em) diretamente à Anvisa a documentação relativa ao fármaco, devidamente identificada com o nome da empresa detentora do registro, o número do processo e o número do expediente a que se relaciona.

Seção I

Da alteração ou inclusão da rota de síntese do fármaco

Art. 122. Refere-se à alteração ou inclusão na rota de síntese do fármaco, permanecendo o mesmo fabricante já informado no registro.

Art. 123. A petição de alteração ou inclusão da rota de síntese do fármaco deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

II. Perfil comparativo de impurezas entre 1(um) lote do fármaco obtido pela rota de síntese aprovada no registro e 1(um) lote do fármaco obtido pela nova rota de síntese;

III. Relatório de estudo de estabilidade de 1(um) lote do fármaco;

IV. Rota de síntese completa com produtos intermediários;

V. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do medicamento;

VI. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do fármaco;

VII. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

IX. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

X. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

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

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

Art. 124. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 123, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 125. A alteração ou inclusão da rota de síntese do fármaco só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II

Da alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco

Art. 126. Refere-se à substituição ou adição do local de fabricação do fármaco.

Art. 127. É permitida, concomitantemente, a alteração ou inclusão da rota de síntese do fármaco em função da alteração ou inclusão do local de fabricação do fármaco.

Art. 128. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

II. Perfil comparativo de impurezas entre 1(um) lote do fármaco obtido pela rota de síntese e/ou local de fabricação aprovada no registro e 1(um) lote do fármaco obtido pela nova rota de síntese e/ou local de fabricação;

III. Relatório de estudo de estabilidade de 1(um) lote do fármaco;

IV. Rota de síntese completa com produtos intermediários;

V. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do medicamento;

VI. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do fármaco;

VII. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote;

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

IX. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado;

X. Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado;

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

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

Art. 129. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 128, as seguintes regras:

I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição;

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

III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição.

IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;

Art. 130. A alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XIII DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À POSOLOGIA

Art. 131. Refere-se à alteração de posologia para um produto já registrado de mesma concentração, forma farmacêutica e indicação terapêutica.

Seção I Da alteração de posologia

Art. 132. Refere-se aos casos de alteração de posologia no registro de medicamentos novos e de referência.

Art. 133. A petição de alteração de posologia deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Relatório de estudo clínico fase III.

II. Texto de bula atualizado

Art. 134. A alteração de posologia só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II Da alteração de posologia para medicamentos específicos

Art. 135. Refere-se as mudanças de posologia no registro de medicamentos específicos.

Art. 136. A petição de alteração de posologia para medicamentos específicos

deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas, para posologia que não se enquadre dentro dos limites já estabelecidos em normas vigentes;

II. Texto de bula atualizado.

Art. 137. A alteração de posologia para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XIV DA AMPLIAÇÃO DE USO

Art. 138. Refere-se ao aumento da população alvo para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica.

Seção I Da ampliação de uso

Art. 139. Refere-se à ampliação de uso no registro de medicamentos novos e de referência.

Art. 140. A petição de ampliação de uso deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Relatório de estudo clínico fase III ou IV

II. Texto de bula atualizado

Art. 141. A ampliação de uso só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II Da ampliação de uso para medicamentos específicos

Art. 142. Refere-se à ampliação de uso no registro da categoria de medicamentos específicos.

Art. 143. A petição de ampliação de uso deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Relatório de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas

II. Texto de bula atualizado

Art. 144. A ampliação de uso para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XV DA INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Art. 145. Refere-se à inclusão de nova via de administração para um produto

já registrado na mesma concentração, indicação terapêutica e forma farmacêutica.

Seção I

Da inclusão de nova via de administração no país

Art. 146. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 147. A petição de inclusão de nova via de administração no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos

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

Art. 148. A inclusão de nova via de administração no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II

Da inclusão de nova via de administração já registrada no país

Art. 149. Refere-se a medicamentos genéricos e similares que incluam nova via de administração já aprovada para o medicamento de referência.

Art. 150. A petição de inclusão de nova via de administração já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

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

Art. 151. A inclusão de nova via de administração já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção III

Da inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos

Art. 152. Refere-se à categoria de medicamentos específicos.

Art. 153. A petição de inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

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

Art. 154. A inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XVI

DA INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

Art. 155. Refere-se à inclusão de indicação terapêutica para um produto já registrado na mesma concentração e forma farmacêutica.

Seção I

Da inclusão de indicação terapêutica nova no país

Art. 156. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 157. A petição de inclusão de indicação terapêutica nova no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos

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

Art. 158. A inclusão de indicação terapêutica nova no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção III

Da inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos

Art. 159. Refere-se à categoria de medicamentos específicos.

Art. 160. A petição de inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

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

Art. 161. A inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XVII

DA INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO

Art. 162. Refere-se à inclusão de nova concentração para um produto já registrado na mesma forma farmacêutica e indicação terapêutica.

Seção I

Da Inclusão de nova concentração no país

Art. 163. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 164. A petição de inclusão de nova concentração no país deve ser acompanhada dos relatórios técnicos e toda a documentação de acordo com as normas vigentes sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 165. A inclusão de nova concentração no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II

Da inclusão de nova concentração já registrada no país

Art. 166. Refere-se a medicamentos genéricos, novos e similares.

Art. 167. Para medicamentos genéricos e similares a petição de inclusão de nova concentração já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária. II. Código GTIN para a(s) nova(s) apresentação(ões);

III. Relatório de produção;

IV. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco e do produto acabado referente a 1 (um) lote incluindo especificações e referências bibliográficas (caso haja alteração de metodologia analítica, anexar respectiva validação);

V. Relatório de equivalência farmacêutica;

VI. Relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável

VII. Especificação do material de acondicionamento;

VIII. Relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral;

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

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

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

Art. 168. Para medicamentos novos, a petição de inclusão de nova concentração já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos de relatórios técnicos e toda a documentação de acordo com as normas vigentes sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 169. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 167, as seguintes regras:

I. Determinar, com metodologia adequada, a distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Determinar, com metodologia adequada, a taxa de permeação cutânea.

Art. 170. A inclusão de nova concentração já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção III

Da inclusão de nova concentração para medicamentos específicos

Art. 171. Refere-se à categoria medicamentos específicos.

Art. 172. A petição de inclusão de nova concentração para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo

com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

Art. 173. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 172, as seguintes regras:

- I. Determinar, com metodologia adequada, a distribuição do tamanho de partícula/gotícula;
- II. Determinar, com metodologia adequada, a taxa de permeação cutânea.

Art. 174. A inclusão de nova concentração para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XVIII DA INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÊUTICA

Art. 175. Refere-se à inclusão de nova forma farmacêutica para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica.

Seção I Da inclusão de nova forma farmacêutica no país

Art. 176. Refere-se a medicamentos novos e de referência.

Art. 177. A petição de inclusão de nova forma farmacêutica no país deve ser acompanhada dos relatórios técnicos e de toda a documentação nos termos da norma vigente sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 178. A inclusão de nova forma farmacêutica no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção II

Da inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país

Art. 179. Refere-se a medicamentos similares e novos.

Art. 180. Para medicamentos genéricos e similares a petição de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Relatório de produção;

IV. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco e do produto acabado referente a 1 (um) lote incluindo especificações e referências bibliográficas (caso haja alteração de metodologia analítica, anexar respectiva validação);

V. Relatório de equivalência farmacêutica;

VI. Relatório de perfil de dissolução comparativo, quando aplicável

VII. Especificação do material de acondicionamento;

VIII. Relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral;

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

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

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

Art. 181. Para medicamentos novos a petição de inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país deve ser acompanhada de relatórios técnicos e toda a documentação de acordo com as normas vigentes sobre o registro de medicamentos novos.

Art. 182. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 180, as seguintes regras:

I. Determinar, com metodologia adequada, a distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Determinar, com metodologia adequada, a taxa de permeação cutânea.

Art. 183. A inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Seção III

Da inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos

Art. 184. Refere-se a inclusão de nova forma farmacêutica para categoria de

medicamentos específicos.

Art. 185. A petição de inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

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

III. Relatório de produção;

IV. Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco e do produto acabado referente a 1 (um) lote incluindo especificações e referências bibliográficas (caso haja alteração de metodologia analítica, anexar respectiva validação);

V. Especificação do material de acondicionamento;

VI. Relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral;

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

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

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

X. Texto de bula atualizado

Art. 186. Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se, além das contidas no art. 185, as seguintes regras:

I. Determinar, com metodologia adequada, a distribuição do tamanho de partícula/gotícula;

II. Determinar, com metodologia adequada, a taxa de permeação cutânea.

Art. 187. A inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XX DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À ROTULAGEM

Art. 188. Refere-se à alteração da rotulagem dos medicamentos já registrados que não tenha sido contemplada em norma específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Art. 189. A petição de alteração de rotulagem deve ser acompanhada do novo lay-out de rótulo e embalagem.

Art. 190. A alteração de rotulagem dos medicamentos já registrados que não tenha sido contemplada em normativa específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XXI
DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO NOME COMERCIAL

Art. 191. Refere-se à alteração do nome comercial de medicamentos já registrados.

Art. 192. A petição de alteração de nome comercial deverá ser acompanhada de declaração de não comercialização do produto.

Art. 193. A alteração de nome comercial só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XXII
DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO

Art. 194. Refere-se à suspensão temporária da fabricação de um produto registrado não implicando o cancelamento do seu registro.

Art. 195. A solicitação deverá ser protocolizada com 180 dias de antecedência da paralisação de fabricação, exceto em situações emergenciais.

Art. 196. A suspensão temporária da fabricação de um produto registrado só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Parágrafo único. A empresa poderá implementar a suspensão caso não haja manifestação da Anvisa no período de 180 dias.

Capítulo XXIII
DA REATIVAÇÃO DA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO

Art. 197. Refere-se à solicitação de retomada da fabricação de um produto já registrado.

Art. 198. Nos casos em que a suspensão da fabricação foi motivada pelo não atendimento de requerimentos técnicos, a reativação da fabricação ficará condicionada ao cumprimento dos requerimentos que motivaram a suspensão.

Art. 199. A petição de reativação de fabricação deve ser acompanhada de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa, desde que a empresa apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada; ou protocolo solicitando a inspeção da Anvisa acompanhado de Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela autoridade sanitária competente, para os fabricantes internacionais; ou a Anvisa poderá consultar seu banco de dados com o objetivo de comprovar as Condições Técnicas Operacionais da empresa petionária.

Art. 200. A reativação da fabricação de medicamento só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XXIV
DO CANCELAMENTO DO REGISTRO

Seção I

Do cancelamento de registro da apresentação do medicamento

Art. 201. Refere-se ao cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento.

Art. 202. O cancelamento da apresentação do medicamento só poderá ser implementado após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição. O cancelamento só poderá ser solicitado após a aprovação da Suspensão Temporária de Fabricação nos termos do Capítulo XXII, exceto para as seguintes situações:

§ 1º Cancelamentos em que a empresa manterá registro de produto na mesma forma farmacêutica e concentração;

§ 2º Cancelamentos em que as apresentações não foram comercializadas.

Seção II

Do cancelamento de registro do medicamento

Art. 203. Refere-se ao cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.

Art. 204. O cancelamento do registro do medicamento só poderá ser implementado após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição. O cancelamento só poderá ser solicitado após a aprovação da Suspensão Temporária de Fabricação nos termos do Capítulo XXII exceto para os medicamentos que não foram comercializados.

Capítulo XXV

EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO

Art. 205. As petições de exclusão referidas neste capítulo devem ser acompanhadas da lista dos locais que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico do detentor do registro.

Art. 206. As exclusões referidas neste capítulo podem ser implementadas imediatamente após a protocolização da petição.

Capítulo XXVI

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 207. A obrigatoriedade da apresentação de documentos relacionados à determinação da distribuição do tamanho de partícula/gotícula se iniciará no prazo de 180 (cento e oitenta) dias, contados a partir da data da publicação desta norma.

Art. 208. A obrigatoriedade da apresentação de documentos relacionados à determinação da taxa de permeação cutânea nos termos deste regulamento, se iniciará no prazo a ser determinado em norma específica.

Art. 209. As decisões da Anvisa quanto à avaliação das solicitações pós-

registro serão objeto de publicação em Diário Oficial da União, ou em outro meio de divulgação institucional, quando aplicável.

Art. 210. Nos casos não previstas nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados, ficará a critério da Anvisa estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

Art. 211. Para os medicamentos similares que ainda não cumpriram com os critérios de adequação conforme legislação específica, o relatório técnico de bioequivalência, quando exigido nesta norma, será dispensado até o momento da adequação.

Art. 212. A Anvisa poderá solicitar documentos adicionais quando julgar necessário.

Art. 213. Recomendações da Anvisa para o pós-registro de medicamentos estarão disponibilizadas para consulta no site desta Agência.

Art. 214. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no regulamento por ela aprovado constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 215. Ficam revogadas a Resolução - RE nº 893, de 29 de maio de 2003, a Resolução - RE nº 321, de 13 de setembro de 2004; a Resolução - RE nº 215, de 24 de junho de 2004; a Resolução - RE nº 1316, de 31 de maio de 2005; a Resolução - RE nº 2328, de 20 de setembro de 2005; a Instrução Normativa - IN nº 1, de 21 de março de 2007; a Instrução Normativa - IN nº 10, de 21 de agosto de 2007; e a Instrução Normativa - IN nº 3, de 4 de junho de 2008, a Instrução Normativa - IN nº 6, de 25 de maio de 2009.

Art. 216. Esta Resolução entra em vigor no prazo de 5 (cinco) dias, contados a partir da data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO I

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²

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

Responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa
 2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluindo o argumento técnico para a realização da alteração
- Quando pertinente a empresa deverá anexar documentação comprobatória da motivação

ANEXO II

ANEXO DE EXCIPIENTES

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

Tabela I - Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata

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

6.Filme de revestimento	± 1,0	± 2,0
-------------------------	-------	-------

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

3. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada

a) Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;

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

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

Tabela I - Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada – Excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

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

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

10 % para alteração moderada.

Tabela II - Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada – Excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

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

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

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

ANEXO III

Histórico de Mudanças do Produto

Cabeçalho	
Número do processo	
Nome Comercial	
Princípio Ativo	
Formas Farmacêuticas	
Concentrações	
Apresentações ¹	
Período ²	
Houve alteração? () Sim () Não	

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

1. Informar todas as apresentações registradas;
2. Período a que se refere o Histórico de Mudanças do Produto no formato:

"mm/aaaa a mm/aaaa";

3. Nome do assunto, segundo a norma vigente, preenchido de acordo com a ordem cronológica da efetivação da mudança;

4. Nos casos em que houve protocolização da mudança informar, neste campo, o respectivo número de expediente e data;

5. A empresa deverá preencher neste campo a justificativa da solicitação contemplando a descrição detalhada e a motivação, incluído o argumento técnico para realização da mudança pósregistro;

6. Informar a data de aprovação e efetivação da mudança proposta. Para solicitações pósregistro de realização imediata informar somente a data da efetivação;

7. Preencher o número do anexo referente aos documentos com os dados gerados em função da mudança de acordo com a norma vigente. O anexo deve conter os seguintes documentos:

a. Nos casos em que o pós-registro é reportado apenas no Histórico de Mudanças do Produto deverá ser anexado todos os documentos exigidos pelo assunto;

b. Nos casos em que for solicitado protocolo de estabilidade ou for apresentado na solicitação pós-registro estudo de estabilidade acelerado o estudo de estabilidade de longa duração deverá ser anexado quando concluído;

ANEXO IV

RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

Cabeçalho	
Princípio Ativo	
Nome Comercial	
Formas Farmaceutica	
Concentração	

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

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

Tamanho do lote produzido	
---------------------------	--

Ordem de produção ¹

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

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

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

ANEXO V

QUADROS COMPARATIVOS

Quadro A -Cabeçalho	
Princípio Ativo	
Nome Comercial	
Formas Farmaceutica	
Concentração	

Quadro B - Comparativo de fórmula

Substancia	Numero DCB, DCI ou CAS	Função	Formula anterior		Formula proposta		Diferenças entre as %
			Concentração em mg	% na fórmula	Concentração em mg	% na fórmula	
Ativo							
Excipiente 01							
Excipiente 02							
Excipiente 03							
Excipiente 04							
			Peso médio =		Peso médio =		Σ das alterações em % =

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

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

			unitária ⁴		

7. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas

8. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico

9. Indicar a ordem de adição das substância na etapa em que esta ocorrer

10. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc.

11. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão

ANEXO VI

RELATÓRIO DE ESTABILIDADE

1. Informações que devem constar no relatório de estabilidade

1. Informações que devem constar no relatório de estabilidade

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

2. Cronograma

SÓLIDOS	Especificação	Referencia do método	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
1) Aspecto			1,2 e 3		1		3		2 e 3
2) Teor			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
3) Quantificação produtos de degradação			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
4) Dissolução			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
5) Limites microbianos			1,2 e 3		1		3		2 e 3
6) Dureza			1,2 e 3		1		3		2 e 3

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

1 - Acelerado

2 - Longa

3 - Acompanhamento

a. A empresa deverá incluir os testes adicionais necessários para a avaliação do produto;

b. Estudos adicionais tais como, fotoestabilidade, validade do produto após reconstituição/diluição e estabilidade após abertura da embalagem, devem ser incluídos no relatório de estabilidade de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

c. Quando algum dos ensaios supracitados não se aplicar ao produto, a empresa deverá enviar justificativa técnica sobre a ausência do mesmo;

ANEXO VII

MATERIAIS DE ACONDICIONAMENTO

Critérios aplicados para a substituição do relatório de estudo de estabilidade

por protocolo de estudo de estabilidade para as alterações de um novo acondicionamento

- Alteração de material de acondicionamento para frascos de produtos sólidos, semi-sólidos e líquidos não estéreis.

Condição Registrada	Condição Proposta
Poliestireno	PVC
	Polietileno
	Polipropileno
	Vidro
PVC	Polietileno
	Polipropileno
	Vidro
Polietileno	Polietileno de maior densidade
	Polipropileno de densidade superior a 0,89
	Vidro

• Qualquer mudança entre vidro, metal, polipropileno de densidade superior a 0,89 e polietileno de densidade superior a 0,95.

Condições específicas:

A utilização deste anexo para produtos semi-sólidos e líquidos só será aceita caso sejam de base aquosa e não contenham solventes orgânicos; O material de acondicionamento proposto deve possuir propriedade de barreira a luz equivalente ao que esta sendo comparado ou deve ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a nova embalagem primária não permite a passagem de luz.

- Alteração de material de acondicionamento para blisters de produtos sólidos, semi-sólidos não estéreis.

Condição Registrada	Condição Proposta
PVC	PVC/PVDC
	PVC/PCTFE
	PVC/PVDC/PE
PVC/PVDC	PVC/PCTFE
	PVC/PVDC/PE
PP	PVC/PVDC
	PVC/PVDC/PE
PVC	PP

	Qualquer plástico Blister AL/AL
	Strip AL/AL

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