



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**MANUAL DE SUBMISSÃO DO
PARECER DE AVALIAÇÃO
TÉCNICA EMPRESA – PATE**

GGMED/ANVISA

VERSÃO II

Brasília, 03 de agosto de 2016.

Copyright © 2016. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – GGMED

Titular: Patrícia Ferrari Andreotti

Substituto: Ricardo Ferreira Borges

Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos – GEPRE

Titular: Ana Carolina Moreira Marino Araujo

Substituta: Julia Diniz Calatrone

Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança de Medicamentos Sintéticos – GESEF

Titular: Claudiosvam Martins Alves de Sousa

Substituta: Mariana Marins Gradim

Coordenação de Equivalência Terapêutica – CETER

Titular: Gustavo Mendes Lima Santos

Substituto: Eduardo Agostinho Freitas Fernandes

Participantes

ABIFINA – Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades

ABIMIP – Associação Brasileira da Indústria de Medicamentos Isentos de Prescrição

ALANAC – Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais

GRUPO FARMABRASIL – Associação das Indústrias Farmacêuticas de Pesquisa e de Capital Nacional

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

PRÓGENÉRICOS – Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos

SINDIFAR – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos/ RS

SINDIFARGO – Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de Goiás

SINDUSFARMA – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo

SINFAR-RJ – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos do Estado do Rio de Janeiro

ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASC – Área sob a curva

BCS – *Biopharmaceutical classification system*

BPC – Boas Práticas Clínicas

BPL – Boas Práticas de Laboratório

C_{max} – Concentração plasmática máxima

CQ – Controle de Qualidade

DMF – *Drug Master File*

EST – Estabilidade

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

HMP – Histórico de Mudanças do Produto

PATE - Parecer de Análise Técnica da Empresa

Q – Corresponde à quantidade dissolvida do fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

Orientações sobre a submissão do parecer de análise técnica da empresa para fins de pós-registro de medicamentos genéricos, novos e similares.

1. INTRODUÇÃO

A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 73/2016 dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

Esta orientação está inserida no projeto sistemático para efetivação da responsabilidade compartilhada e para a melhoria regulatória. Também dará suporte à garantia da qualidade e eficácia de medicamentos comercializados no Brasil.

O PATE é um documento referente à avaliação crítica e multidisciplinar a ser realizada pela empresa detentora do registro, referente à mudança pós-registro pretendida para o medicamento.

De acordo com a RDC nº. 73/2016, art. 4º, item VII,

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

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

- Harmonizar o procedimento de submissão do PATE.
- Estabelecer o modelo de PATE para fins das mudanças pós-registro que deve ser submetido junto às petições de mudança pós-registro e ao HMP.
- Demonstrar o nível de gerenciamento da qualidade da empresa detentora do registro, no que diz respeito ao controle de mudanças e manutenção da qualidade do seu produto.

2.2. Objetivos Específicos

- Apresentar à ANVISA a avaliação realizada pela empresa.
- Permitir acesso a um breve resumo da mudança, sem a necessidade da consulta ao processo.
- Aumentar o conhecimento técnico sobre o processo, tanto pela ANVISA quanto pela empresa.
- Harmonizar informações.
- Auxiliar nas inspeções pós-registro de medicamento, de equivalência farmacêutica e de bioequivalência.

3. QUANDO FAZER O PATE E QUANDO PETICIONAR

O PATE é um documento a ser elaborado antes da implementação da mudança pós-registro. Deve ser submetido à ANVISA na petição pós-registro de protocolo individual e

na mudança reportada via HMP, conforme o caso, e pode ser solicitado no momento de uma inspeção de pós-registro. Nos casos em que não ocorrerem mudanças dentro do prazo anual que é contemplado o HMP, não é necessário incluir o PATE a este HMP.

O PATE deve ser disponibilizado impresso e em mídia eletrônica, de modo a permitir a realização de busca textual e cópia. Para petições exclusivamente eletrônicas, o PATE será disponibilizado apenas por via eletrônica.

A empresa deverá indicar o número sequencial da versão do PATE para cada processo.

4. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Os itens que compõem o modelo de PATE podem ser indicados como aplicáveis ou não aplicáveis, conforme avaliação da empresa e de acordo com o tipo de mudança pós-registro proposta.

O PATE deve ser utilizado como uma ferramenta da qualidade para consolidar a avaliação crítica realizada pela empresa, ou seja, não é uma nova juntada de documentos e estudos.

As informações do PATE devem ser centradas no tipo de mudança pós-registro realizada, destacando-se as informações mais relevantes, as conclusões sobre as provas técnicas e os riscos envolvidos na mudança. A avaliação crítica a ser realizada pela empresa deverá abordar os elementos técnicos, a legislação sanitária e os guias vigentes da ANVISA, e na ausência destes, guias internacionais, que sustentaram a decisão para a realização e a implementação da mudança pós-registro no medicamento.

Para os casos de pós-registros em que não haja enquadramento descrito na legislação vigente, após definição por parte da ANVISA, a empresa deverá apresentar no PATE o racional para a mudança proposta e a justificativa para as provas apresentadas.

A mudança pleiteada deverá ser disposta em destaque no PATE, de forma a facilitar a identificação desta.

No caso do peticionamento de mudanças paralelas, a empresa deverá redigir um único PATE contemplando todas as mudanças, incluindo as concomitantes.

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

5. QUEM ASSINA O PATE

O PATE deve ser assinado obrigatoriamente pelo responsável técnico, pelo responsável pela garantia da qualidade e pelo responsável pelo departamento de assuntos regulatórios da empresa detentora do registro. Os demais responsáveis pela mudança realizada também devem assinar o PATE, conforme aplicável.

6. MODELO DO PATE

As empresas devem seguir o modelo documento PATE disponibilizado pela ANVISA, no Anexo I.

ANEXO I

PARECER DE ANÁLISE TÉCNICA DA EMPRESA (PATE) DE PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS, GENÉRICOS E SIMILARES.

Detentor do registro, endereço e CNPJ	
Número do processo	
Número e versão do PATE	
Princípio ativo	
Nome comercial	
Medicamento de referência (para medicamentos similares ou genéricos)	
Forma(s) farmacêutica(s) e concentração(ões)	
Classe terapêutica	
Categoria regulatória	
Nome(s) do(s) fabricante(s) do medicamento, endereço e CNPJ	
Data de validade do registro (dia, mês e ano)	

1. CONDIÇÃO AUTORIZADA

Para as mudanças pós-registro que serão protocoladas junto à ANVISA e que devem aguardar aprovação, bem como aquelas que serão avaliadas pelas empresas e implementadas sem que haja necessidade de protocolo individual, se faz necessário contextualizar a “condição autorizada”. Para o item “Condição autorizada” as empresas devem listar as informações mais atualizadas sobre o medicamento, sejam estas informações provenientes do registro inicial, de um pós-registro submetido e aprovado pela ANVISA ou de um pós-registro avaliado e implementado sem necessidade da prévia aprovação da ANVISA. Para as mudanças dos quadros 2 e 3 da RDC nº. 73/2016, somente o item 1.2.8 deve ser apresentado.

1.1. Lote de referência

Com relação ao lote de referência, a empresa deverá apresentar, no mínimo, as seguintes informações para cada forma farmacêutica e concentração objeto da mudança pleiteada.

1.1.1. Número do lote.

- 1.1.2. Origem do lote referência
 Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência () Estudo clínico
 Equivalência farmacêutica.
- 1.1.3. Tamanho do lote.
- 1.1.4. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes.

1.2. Condição autorizada

Com relação à condição autorizada, a empresa deverá apresentar, no mínimo, as seguintes informações para cada forma farmacêutica e concentração objeto da mudança pleiteada.

- 1.2.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação).
- 1.2.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes.
- 1.2.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s).
 - 1.2.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada.
 - 1.2.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver.
- 1.2.4. Prazo de validade do medicamento.
- 1.2.5. Cuidados de conservação.
- 1.2.6. Acondicionamento(s).
- 1.2.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s).
- 1.2.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado e do IFA.

Para este item (1.2.8), uma sugestão é a empresa apresentar estas informações na forma de quadro resumo, como este exemplificado a seguir:

<i>Teste</i>				<i>Especificação</i>			<i>Abrangência (CQ – EST)</i>	<i>Expediente autorizado</i>
<i>Descrição</i>	<i>Método analítico</i>	<i>Referência (código e versão)</i>	<i>Origem</i>	<i>Descrição/ Valores</i>	<i>Referência (código e versão)</i>	<i>Origem</i>		

- 1.2.9. Informar em qual expediente cada uma destas condições foi autorizada (itens 1.2.1 a 1.2.8).

2. MUDANÇA PROPOSTA

- Mudança Principal:
- Mudança(s) concomitante(s), se houver:
- Mudança(s) paralela(s), se houver:

2.1. Descrição da Mudança Proposta:

A empresa deverá descrever detalhadamente todas as mudanças propostas nesta(s) petição(ões).

2.2. Motivação da Mudança Proposta:

A empresa deverá motivar sua decisão de mudar o produto e a necessidade de eventual(is) mudança(s) concomitante(s), incluindo a motivação no caso de petição(ões) paralela(s). Nestes casos, a empresa poderá apresentar estas mudanças em um único PATE.

2.3. Dados do lote teste:

Com relação à condição proposta, a empresa deverá apresentar, no mínimo, as seguintes informações para cada forma farmacêutica e concentração objeto da mudança pleiteada. Para as mudanças dos quadros 2 e 3 da RDC nº. 73/2016, somente os itens 2.3.8 e 2.3.9 devem ser apresentados.

- 2.3.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação).
- 2.3.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes.
- 2.3.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s).
 - 2.3.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada.
 - 2.3.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver.
- 2.3.4. Prazo de validade do medicamento.
- 2.3.5. Cuidados de conservação.
- 2.3.6. Acondicionamento(s).
- 2.3.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s).
- 2.3.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado e do IFA.

Uma opção é a empresa utilizar o mesmo quadro sugerido no item 1.3.8.

- 2.3.9. Data de fabricação.

2.4. Sobre o processo produtivo, a empresa deverá informar:

- 2.4.1. Para mudanças do tipo 4, 5 e 6: Fluxograma do(s) processo(s) produtivo(s) aprovado e proposto do medicamento, incluindo equipamentos com marca e modelo, classe e subclasse, capacidade de trabalho e parâmetros de controle.
- 2.4.2. Para mudanças do tipo 1: Fluxograma dos processos produtivos aprovado e proposto do IFA, destacando-se a(s) mudança(s) proposta(s).

2.5. Para os testes comparativos *in vitro* e *in vivo*, a empresa deverá informar:

- 2.5.1. Número do lote, data de fabricação e empresa fabricante das amostras do medicamento teste e do medicamento comparador utilizadas para os ensaios de comparabilidade *in vitro* e *in vivo*.
- 2.5.2. Centros responsáveis pelo estudo e o período de condução e se os centros estavam devidamente habilitados/ certificados pela ANVISA.
- 2.5.3. Código de identificação dos ensaios de comparabilidade *in vitro* e *in vivo*.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA

Esta avaliação deve ser realizada previamente à obtenção das provas e dos documentos requeridos pela RDC 73/2016. A empresa deve realizar a análise de risco baseada na magnitude da mudança proposta. A lista de atributos da qualidade deve considerar no mínimo os parâmetros estabelecidos nas especificações da qualidade e desempenho.

- 3.1. Lista dos atributos de qualidade que possam interferir na eficácia e segurança do medicamento, nos quais a mudança proposta tem potencial de impacto.**
- 3.2. Análise de risco com discussão, baseada na avaliação de cada um dos atributos da qualidade listados no item 3.1 e na avaliação do enquadramento da mudança(s) pós-registro proposta(s).**
- 3.3. Definição do enquadramento da mudança proposta.**

4. ASPECTOS DA QUALIDADE

4.1. Considerações iniciais:

- 4.1.1. Avaliação do cumprimento das boas práticas de fabricação por todas as empresas envolvidas no(s) processo(s) de fabricação do lote teste.

A empresa deverá avaliar se atendeu às condições de boas práticas de fabricação e controle para a produção do lote com a mudança proposta. Discutir qual impacto das possíveis não conformidades de boas práticas na produção do lote.

- 4.1.2. Declaração da manutenção e rastreabilidade dos documentos e resultados que instruíram este PATE.

Neste item, a empresa se compromete a manter os documentos, estudos, dados brutos e demais provas que sustentem as informações apresentadas na petição e que instruíram este PATE. Estes documentos estarão disponíveis quando a ANVISA solicitar e durante a vigência do registro do produto. A empresa poderá manter os documentos em formato eletrônico.

Com base no Decreto nº. 8077/2013 em seu art. 14 e na RDC nº. 17/2010, em seu art. 204, ressalta-se a necessidade de que a empresa preserve todos os documentos, estudos, dados brutos e demais provas que sustentem as informações apresentadas na petição e que instruíram este PATE, considerando que a ausência deles acarretará a impossibilidade de rastreamento.

- 4.1.3. Declaração de aprovação/ qualificação dos fabricantes de todas as matérias-primas envolvidas no processo produtivo.
- 4.1.4. Declaração da qualidade das matérias-primas (fármacos, excipientes e embalagens) utilizadas no processo produtivo, a partir das análises realizadas e dos resultados obtidos.

Neste item, a empresa confirma que avaliou as matérias-primas (fármacos, excipientes e embalagens), obtendo resultados satisfatórios de análise e que estas possuem qualidade adequada para serem utilizadas na produção de medicamentos.

4.2. Avaliações e discussões críticas

A empresa deverá avaliar criticamente e discutir o impacto da(s) mudança(s) proposta(s) nos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes. Para os itens a seguir a regra geral é não apresentar novamente o documento neste parecer, e sim uma discussão técnica do documento já apresentado.

4.2.1. Equipamentos e processo produtivo

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) para o processo produtivo, para especificações estabelecidas, para o controle em processo e para os equipamentos utilizados. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes. De forma a facilitar a análise, podem ser apresentados esquemas, desenhos ou diagramas que expliquem de forma didática as mudanças propostas. Recomenda-se que as diferenças entre os desenhos dos equipamentos ou do processo produtivo propostas sejam descritas de forma a apresentar as vantagens em termos de melhorias no desempenho no produto ou na otimização de processos com a garantia de ausência de impacto negativo no desempenho do produto.

- 4.2.1.1. Tamanho do lote e equipamentos utilizados na produção com avaliação da sua qualificação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento.
- 4.2.1.2. Equipamento(s) aprovado (s)/proposto(s) na mudança (incluindo informações sobre as principais diferenças do desenho, marca e modelo dos equipamentos).
- 4.2.1.3. Processo produtivo aprovado /proposto na mudança.
- 4.2.1.4. Especificações estabelecidas para os parâmetros da produção.
- 4.2.1.5. Etapas, testes e especificações do controle em processo.
- 4.2.1.6. Discussão do impacto geral da mudança baseada nos itens mencionados nessa seção de equipamentos e processo produtivo.

4.2.2. Validação do processo produtivo

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) no contexto da validação do processo produtivo. Para essa avaliação a empresa deverá considerar no mínimo, as orientações estabelecidas no guia para a elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos da ANVISA (Guia nº. 01/2015) e os itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes. A empresa deverá considerar o número de lotes previsto na RDC nº. 73/2016 para a(s) mudança(s) pleiteada(s).

- 4.2.2.1. Códigos e versões do protocolo e relatório de validação de processo da condição autorizada.
- 4.2.2.2. Etapas e parâmetros críticos do processo produtivo.
- 4.2.2.3. Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) pós-registro nas etapas e parâmetros críticos da validação do processo produtivo ou do processo de esterilização.
- 4.2.2.4. Conclusão sobre a necessidade de revalidação total ou parcial do processo produtivo.
- 4.2.2.5. No caso de apresentação de relatório sumário de validação, apresentar:
 - 4.2.2.5.1. Códigos e versões do protocolo e relatório de revalidação de processo.
 - 4.2.2.5.2. Lotes utilizados na revalidação de processo.
 - 4.2.2.5.3. Avaliação do controle estatístico do processo.
 - 4.2.2.5.4. Resultado da revalidação do processo produtivo.

4.2.3. Formulação

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s). A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

- 4.2.3.1. Formulação, considerando a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem.
- 4.2.3.2. Formulação, no que se refere à compatibilidade físico-química do(s) IFA(s) com os excipientes.
- 4.2.3.3. Proporcionalidade entre as concentrações.
- 4.2.3.4. Eficácia do sistema conservante e antioxidante.
- 4.2.3.5. Segurança de excipientes utilizados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração.
- 4.2.3.6. No caso de medicamentos genéricos e similares, a discussão sobre a formulação deve considerar as características do medicamento de referência e abordar os seguintes itens:
 - 4.2.3.6.1. Comparação entre as formulações.
 - 4.2.3.6.2. Características física/formato/aparência da forma farmacêutica.
 - 4.2.3.6.3. Segurança de uso do excipiente nas diferentes vias de administração, caso existam outras opções de vias pleiteadas.

4.2.3.6.4. Quando aplicável, considerar as diferenças entre a apresentação comercial, os acessórios, o modo de uso, as condições de conservação e a embalagem.

4.2.4. IFA

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s). A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

4.2.4.1. Adequabilidade do fabricante do IFA para o produto específico, em cada uma das formas farmacêuticas objeto da mudança, baseado na documentação técnica de cada fabricante e na qualificação do fornecedor. Deverão ser consideradas as empresas envolvidas em todas as etapas da fabricação do IFA.

No caso de substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmoquímico, apresentar informações acerca da utilização do mesmo sistema da qualidade pelos fabricantes aprovados e propostos.

4.2.4.2. Informações sobre a mudança na rota de síntese com ênfase nas etapas do processo produtivo do IFA com potencial impacto nas propriedades físico-químicas do IFA. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula.

4.2.4.3. Impacto da alteração proposta no IFA na segurança, desempenho e qualidade do produto acabado, com foco nos seus atributos da qualidade. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula.

4.2.4.4. Prazo de validade e cuidados de conservação estabelecidos para o IFA. A empresa deve abordar os resultados dos estudos de estabilidade do(s) IFA(s), as condições de temperatura e umidade, testes, e especificações estabelecidas.

4.2.4.5. Métodos analíticos de controle de qualidade do IFA

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) proposta(s) nas metodologias analíticas utilizadas, de forma a garantir os resultados do controle de qualidade do IFA, realizado pelo fabricante do medicamento. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

4.2.4.6. Apontar as divergências entre testes, métodos e especificações de controle de qualidade do(s) IFA(s), propostas pelo(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e pelo fabricante do medicamento.

- 4.2.4.7. Impacto das divergências apontadas no item anterior em relação à avaliação da qualidade e finalidade de uso do IFA.
- 4.2.4.8. Adequabilidade das metodologias analíticas.

A empresa deve abordar a adequabilidade do protocolo e dos resultados da validação das metodologias analíticas utilizadas no controle de qualidade do(s) IFA(s).

- 4.2.5. Métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do produto acabado e da embalagem

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) proposta(s) nas metodologias analíticas, de forma a garantir os resultados do controle de qualidade e estudos de estabilidade. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

- 4.2.5.1. Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) nas etapas e parâmetros críticos da metodologia analítica.
- 4.2.5.2. Conclusão sobre a necessidade de nova validação ou validação parcial do método analítico.
- 4.2.5.3. Códigos e versões dos protocolos e relatórios de validação ou validação parcial dos métodos analíticos.
- 4.2.5.4. Aplicabilidade do método analítico proposto/ aprovado.
- 4.2.5.5. Melhoria do método analítico proposto.
- 4.2.5.6. Adequabilidade da metodologia analítica. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação da metodologia.
- 4.2.5.7. No caso de apresentação de novo relatório de validação, número(s) do(s) lote(s) utilizado(s) no(s) estudo(s).
- 4.2.5.8. Para o ensaio de dissolução, a discussão também deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos, tais como: meio de dissolução, uso de tensoativos, aparato, rotação, filtros, âncoras, desaeração do meio, dentre outros, bem como o valor de Q e o(s) tempo(s)/ponto(s) de coleta propostos.

- 4.2.6. Controle de qualidade do medicamento

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão sobre os resultados do controle de qualidade do produto na condição proposta, de forma a subsidiar a mudança com relação à manutenção da qualidade do produto no mercado. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

- 4.2.6.1. Adequabilidade e suficiência dos testes e especificações estabelecidos para a liberação do lote, confirmando a sua capacidade de assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança.

Um determinado teste é considerado “adequado” quando tem potencial para avaliar de maneira eficiente um atributo de qualidade. A adequabilidade do teste depende da adequabilidade do método, mas também do pressuposto que o objetivo do método foi determinado de maneira adequada.

O conjunto de testes é considerado “suficiente” quando avalia todos os atributos de qualidade do produto que possam ter impacto em sua eficácia, segurança e desempenho.

4.2.6.2. Conclusão e avaliação crítica sobre os resultados e desfechos de todos os ensaios de controle de qualidade do produto com as alterações propostas.

4.2.7. Estudo de estabilidade do medicamento

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão sobre os estudos de estabilidade conduzidos e o impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) para o prazo de validade e condições de conservação do produto. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

4.2.7.1. Número do(s) lote(s) do medicamento utilizado(s) para os estudos de estabilidade.

4.2.7.2. Prazo de validade e acondicionamentos estabelecidos para o produto, baseado no protocolo, nos resultados e na avaliação de tendência de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração, estabilidade após reconstituição/diluição, estabilidade em uso e fotoestabilidade realizados.

4.2.7.3. Métodos analíticos utilizados e sua potencial seletividade para teor.

4.2.7.4. Especificações estabelecidas e testes realizados no estudo, confirmando sua adequabilidade e suficiência para assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança durante todo o seu prazo de validade.

4.2.7.5. Caso exista divergência entre o protocolo do estudo e condições da realização do estudo de estabilidade, fotoestabilidade, estabilidade após reconstituição/diluição e estabilidade em uso, a empresa deverá informar e avaliar o impacto da(s) divergência(s) nos resultados obtidos.

4.2.7.6. Caso exista divergência entre a data em que o produto foi retirado da câmara climática e a data da realização de cada teste, a empresa deve discutir o impacto dessa divergência na avaliação de tendência dos resultados.

4.2.7.7. Para os casos das mudanças pós-registro que seja possível a apresentação de protocolo de estudo de estabilidade, a empresa deverá realizar a avaliação citada no item 4.2.7.5 e 4.2.7.6 após a conclusão do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração. Esta avaliação será enviada à ANVISA no HMP após a conclusão do estudo de estabilidade.

4.2.8. Embalagem

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão e avaliação do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) nas embalagens do produto. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

- 4.2.8.1. Adequabilidade das embalagens escolhidas. A empresa deverá abordar os estudos realizados e os resultados das avaliações de compatibilidades físico-química e microbiológica das embalagens primária, secundária funcional e do envoltório intermediário utilizados no produto acabado.
- 4.2.8.2. Adequabilidade do material de embalagem ao produto.
- 4.2.8.3. Adequabilidade entre o acessório, a indicação de uso e a posologia.
- 4.2.8.4. Migração de componente(s) do(s) material(is) de embalagem(ns) para o produto.

4.3. Ensaio realizado no estudo de comparabilidade *in vitro*

*Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) proposta(s) nos estudos de comparabilidade *in vitro*. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.*

- 4.3.1. Conclusão e racional para a decisão sobre a realização dos estudos de comparabilidade *in vitro* com as combinações possíveis entre as condições registradas e a(s) mudança(s) propostas.
- 4.3.2. Adequabilidade do método desenvolvido e as especificações adotadas. A empresa deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos tais como: os tempos/pontos de coleta propostos e sua adequabilidade para avaliação do processo/velocidade de dissolução/liberação.
- 4.3.3. No caso de utilização de método farmacopeico, abordar a avaliação sobre a adequabilidade do método para o produto de interesse.
- 4.3.4. Adequabilidade do método. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação do método.
- 4.3.5. Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade *in vitro* entre o medicamento teste e o medicamento comparador.

4.4. Discussão acerca de todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as mudanças propostas e justificativa de ausência, quando aplicável.

4.5. Informações adicionais

4.5.1. Bioensação

A empresa deverá avaliar criticamente e fazer a discussão abordando os itens apresentados a seguir podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

- 4.5.1.1. Avaliação sobre os dados de literatura apresentados para fins da bioisenção de outras dosagens, devendo ser abordada a linearidade farmacocinética.
- 4.5.1.2. Solubilidade do fármaco nas condições descritas pela RDC nº. 37/2011.
- 4.5.1.3. Classificação biofarmacêutica (BCS), apresentando a fonte dos dados encontrados na literatura.
- 4.5.1.4. Avaliação dos estudos de perfil de dissolução.
- 4.5.1.5. Avaliação da formulação e características do produto para fins da bioisenção.
- 4.5.1.6. Conclusão sobre a bioisenção.

5. OUTROS ASPECTOS

5.1. Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência

A empresa deverá avaliar criticamente e fazer a discussão abordando os itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

- 5.1.1. Breve resumo das etapas do estudo, devendo ser indicado se houve alguma ocorrência relevante.
- 5.1.2. Avaliação sobre a adequabilidade do desenho do estudo.
- 5.1.3. Caso tenha ocorrido alguma ocorrência relevante, a empresa deverá avaliar o impacto da ocorrência nos resultados obtidos.
- 5.1.4. Avaliação das etapas: clínica, bioanalítica e estatística dos estudos comparativos *in vivo*.
- 5.1.5. Informar o modelo estatístico utilizado na análise.
- 5.1.6. Informar os intervalos de confiança encontrados para C_{max} e ASC e o resultado final do estudo.
- 5.1.7. Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade *in vivo*.

5.2. Dados Não Clínicos e Clínicos

A empresa deverá avaliar criticamente e fazer a discussão abordando os itens apresentados a seguir. A empresa deverá justificar quando da não aplicabilidade de qualquer um dos itens mencionados, bem como incluir outros itens de avaliação que julgar pertinentes.

- 5.2.1. Visão geral dos estudos não clínicos.

A visão geral dos estudos não clínicos deve conter, em aproximadamente 30 páginas, uma análise crítica e integrada da avaliação farmacológica, farmacocinética e toxicológica do fármaco. A empresa deverá avaliar criticamente e fazer a discussão abordando os itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

A análise crítica deve ser sucinta, objetiva destacando os pontos relevantes. Mesmo em se tratando de estudos mais complexos observa-se que 30 páginas são suficientes para cumprir com esse objetivo. Só se torna insuficiente quando a empresa começa a fazer recortes de trechos, incluir gráficos, tabelas, etc,

fugindo, portanto do objetivo da análise crítica. Por outro lado, fala-se em aproximadamente.

- 5.2.1.1. Descrever a estratégia para o desenvolvimento dos estudos não clínicos e discutir e justificar quaisquer desvios.
- 5.2.1.2. Informar acerca de guias específicos utilizados para a condução dos estudos e quanto ao cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e discutir e justificar quaisquer desvios.
- 5.2.1.3. Descrever qualquer associação entre achados não clínicos e características de qualidade do medicamento e os resultados dos estudos clínicos.
- 5.2.1.4. Descrever sucintamente as impurezas e produtos de degradação presentes no insumo farmacêutico ativo (IFA) e no medicamento e seu potencial efeito farmacológico e toxicológico, bem como justificar os limites de impurezas e produtos de degradação propostos.
- 5.2.1.5. Discutir quaisquer implicações quanto a eventuais diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impurezas entre o composto utilizado nos estudos não-clínicos e o medicamento a ser comercializado.
- 5.2.1.6. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos e quaisquer desvios em relação a guias disponíveis, quando aplicável, caso sejam utilizados dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.

5.2.2. Visão geral dos estudos clínicos

A visão geral dos estudos clínicos deve conter, em aproximadamente 30 páginas, uma análise crítica dos dados do relatório de estudos clínicos, apresentando suas conclusões e as implicações dos dados, com uma discussão sucinta e interpretação dos achados, além de outras informações importantes.

A análise crítica deve ser sucinta, objetiva destacando os pontos relevantes. Mesmo em se tratando de estudos mais complexos observa-se que 30 páginas são suficientes para cumprir com esse objetivo. Só se torna insuficiente quando a empresa começa a fazer recortes de trechos, incluir gráficos, tabelas, etc, fugindo, portanto do objetivo da análise crítica. Por outro lado, fala-se em aproximadamente.

Deve-se apresentar os pontos relevantes e limitações do programa de desenvolvimento do medicamento, os resultados dos estudos clínicos, análise dos benefícios e riscos do medicamento para a indicação pretendida e descrição de como os resultados dos estudos subsidiam as partes críticas do texto de bula. Para se alcançar esses objetivos a visão geral clínica deverá:

- 5.2.2.1. Descrever resumidamente o desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo avaliação crítica quanto à racionalidade do delineamento dos estudos.
- 5.2.2.2. Informar acerca do cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos estudos clínicos.
- 5.2.2.3. Apresentar um panorama breve dos resultados clínicos, incluindo limitações importantes (ex. ausência de utilização de um comparador ativo especialmente relevante, ou ausência de informação com relação a

alguma população de pacientes, desfechos pertinentes ou uso de terapia combinada).

- 5.2.2.4. Apresentar uma avaliação dos benefícios e riscos com base nas conclusões dos estudos clínicos relevantes, incluindo a interpretação de como os resultados de eficácia e segurança suportam as doses e indicações propostas e uma avaliação de como o texto de bula e outras ferramentas irão informar os benefícios e gerenciar os riscos.
- 5.2.2.5. Apontar os problemas específicos de eficácia e segurança encontrados durante o desenvolvimento e como foram avaliados e resolvidos.
- 5.2.2.6. Discutir os problemas não resolvidos, justificando por que não devem ser considerados como impeditivos da aprovação, e descrever planos para resolvê-los.
- 5.2.2.7. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos, forma farmacêutica, concentração, indicações e posologia, caso sejam utilizados, quando aplicável, dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.

5.3. Bula e rotulagem

A empresa deverá avaliar criticamente e fazer a discussão abordando o impacto da(s) mudança(s) proposta(s) na bula e na rotulagem do produto.

- 5.3.1. Impacto da mudança(s) nas informações da bula do medicamento.
- 5.3.2. Impacto da mudança(s) nas informações da rotulagem do medicamento.

6. CONCLUSÃO

6.1. Conclusões sobre a implementação/proposta da(s) mudança(s) frente à manutenção dos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.

6.2. Responsáveis das áreas envolvidas na mudança proposta, conforme definido pela empresa, como, por exemplo:

- i. Nome/Assinatura/Data/Número do Registro do Conselho de Classe: Responsável técnico da empresa
- ii. Nome/Assinatura/ Data: Responsável garantia da qualidade
- iii. Nome/Assinatura/ Data: Responsável regulatório
- iv. Demais responsáveis pela mudança.

7. HISTÓRICO DE VERSÕES DE PATE

Número e versão do PATE	Expediente da petição	Forma(s) farmacêutica(s)	Concentração(ões)	Apresentação(ões)