



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Perguntas e Respostas

RDC 73/2016

1ª versão

Brasília, 20 de julho 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

Patrícia Ferrari Andreotti (Titular)

Ricardo Ferreira Borges (Suplente)

**GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA DE PÓS-REGISTRO DE
MEDICAMENTOS SINTÉTICOS**

Ana Carolina Moreira Marino Araujo (Titular)

Júlia Diniz Calatrone (Suplente)

ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

GGMED – Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

HPLC – *High-Performance Liquid Chromatography*

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

RE – Resolução Específica

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

Sumário

I. Disposições iniciais (Capítulo I da norma)	1
II. Classificação, Protocolo e Implementação (Capítulo II da norma).....	2
III. Documentação (Capítulo III a da Resolução).....	6
IV. HMP (Capítulo IV da Resolução).....	10
V. Disposições finais e transitórias (Capítulo V)	11
VI. Anexo I – Mudanças do tipo 1 (IFA)	11
VII. Anexo I – Mudanças do tipo 2 e 3 (testes e métodos)	15
VIII. Anexo I – Mudanças do tipo 4 (composição)	18
IX. Anexo I – Mudanças do tipo 5 (local de fabricação)	19
X. Anexo I – Mudanças do tipo 6 (processo, equipamento e tamanho de lote).....	20
XI. Anexo I – mudanças dos tipos 7 e 8 (embalagem e apresentação comercial)	25
XII. Anexo I – mudanças do tipo 9 (prazo de validade e cuidados de conservação).....	26
XIII. Parecer Técnico da Empresa – PATE	26

I. Disposições iniciais (Capítulo I da norma)

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

Conforme os conceitos da RDC 73/2016:

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

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

(...)

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

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

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

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

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

II. Classificação, Protocolo e Implementação (Capítulo II da norma)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para melhor ilustração, seguem os exemplos abaixo:

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

Exemplo 2: a empresa propõe uma mudança maior de excipiente para um comprimido revestido, e em consequência desta mudança precisa adicionar um equipamento de capacidade diferente, porém com baixíssimo impacto potencial na qualidade. A mudança no equipamento, mesmo que enquadrada como menor, **não** é concomitante à mudança maior de

excipiente, porque a mudança 4.j. não prevê mudança concomitante de equipamentos. A mudança menor de equipamento, neste caso, deve ser considerada paralela, descrita na justificativa da mudança maior de excipientes e informada em HMP somente após aprovação da mudança maior de excipientes.

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

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

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

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

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

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

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

Ao receber a demanda, a GEPRE poderá:

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

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

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

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

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

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

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

H	Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)					
---	--	--	--	--	--	--

01	1	X	X	X	X	GENÉRICO - Mudança maior de excipiente de formas farmacêuticas sólidas
02	1	X	X	X	X	GENÉRICO - Alteração maior do processo de produção do medicamento

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

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

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

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

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

Cabe ressaltar que a soma da variação da porcentagem p/p de cada uma das substâncias é feita em módulo dessa forma o efeito aditivo da alteração de excipientes é de 8,90% e não 00,00% caso a soma fosse feita considerando os sinais de “+” ou “-”.

A avaliação deve ser feita para cada um dos grupos dispostos no anexo III da RDC 73/2016, e nos casos em que não houver “função” específica para o excipiente em questão o mesmo deverá ser avaliado somente para o “efeito aditivo da mudança dos excipientes”.

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

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

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

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

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

Sim.

13. As tabelas I e II - Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Imediata e Modificada respectivamente têm a mesma observação do efeito aditivo das alterações: "O efeito aditivo das alterações dos excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada." O efeito aditivo para liberação imediata está correto, mesmo sendo a mesma informação para liberação modificada?

O efeito aditivo está correto. Uma vez que para formas farmacêuticas de liberação convencional não existem excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada a leitura da mesma pode ser feita da seguinte forma "O efeito aditivo das alterações dos excipientes não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada."

III. Documentação (Capítulo III a da Resolução)

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

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

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

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

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

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

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

É importante que a notificação contenha:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Os estudos de estabilidade devem ser realizados com o(s) primeiro(s) lotes fabricados após a mudança. Nos casos em que a protocolização da mudança exija provas específicas, é recomendável que o lote que foi submetido aos testes seja utilizado para a realização de estudo de estabilidade.

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

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

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

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

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

IV. HMP (Capítulo IV da Resolução)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V. Disposições finais e transitórias (Capítulo V)

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

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

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

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

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

VI. Anexo I – Mudanças do tipo 1 (IFA)

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

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

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

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

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

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

10903 GENÉRICO- Aditamento- Documento submetido por terceiro

10905 MEDICAMENTO NOVO- Aditamento- Documento submetido por terceiro

10909 SIMILAR- Aditamento- Documento submetido por terceiro.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VII. Anexo I – Mudanças do tipo 2 e 3 (testes e métodos)

44. Qual a diferença entre teste e método?

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

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

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

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

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

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

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

Não. Só se considera cumprida a condição 2 da mudança 2.e. quando a mudança está dentro da faixa prevista no mesmo compêndio ao qual o método pertence. Assim, para métodos descritos em monografias da USP, uma mudança dentro da faixa de ajuste do capítulo 611 deste compêndio é considerada menor; para métodos descritos na Farmacopeia Europeia, uma mudança dentro da faixa de ajustes do capítulo 2.2.46 pode ser considerada menor; o mesmo vale para qualquer compêndio oficial aceito pela Anvisa. Ressalta-se que a classificação da mudança como menor não isenta a empresa de apresentar validação do método.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Até a vigência da RDC 73/2016, as mudanças pós-registro devem seguir o disposto na RDC 48/2009, portanto mudanças em métodos de excipientes e IFA implementadas na vigência da RDC 48/2009 não precisam ser protocoladas.

VIII. Anexo I – Mudanças do tipo 4 (composição)

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

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

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

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

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

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

60. As mudanças menores de excipientes (4.f, 4.h. e 4.j.) informam em suas condições “sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes”. O que isso significa? Como deve ser protocolada uma mudança nas especificações dos excipientes (por exemplo, de Celulose 101 para celulose 102)?

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

Para os casos em que as especificações e métodos de análise dos excipientes foram alterados (ex. inclusão de testes, alargamento ou estreitamento de faixa, etc.) a mudança a ser protocolada é a mudança 3.a. Para os casos em que um tipo diferente de excipiente vai ser utilizado (por exemplo, mudança de celulose tipo 101 para tipo 102, ou lactose monoidratada para lactose anidra, ou ainda lactose de diferentes especificações), mesmo que os excipientes tenham o mesmo número de DCB, a mudança deverá ser protocolada como uma

mudança maior de excipientes, e seu enquadramento será determinado conforme cálculos do Anexo III. A necessidade de apresentar estudo de bioequivalência dependerá do enquadramento da mudança e também de avaliação técnica por parte da empresa da possibilidade da mudança alterar a biodisponibilidade do produto.

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

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

- Soluções aquosas e pós que, após reconstituídos, formam soluções aquosas: até o momento, não se conhece ensaio comparativo de desempenho *in vivo* para esta forma farmacêutica, portanto, não há expectativa de que nenhum ensaio comparativo de desempenho seja enviado;
- Gases: idem a soluções;
- Sprays e aerossóis nasais ou pulmonares de liberação imediata: considerar Nota Técnica 001/2013/CEFAR/GTFAR/GGMED/Anvisa
- Semissólidos tópicos: considerar Capítulo Geral da Farmacopeia Americana *General Chapters: <1724> SEMISOLID DRUG PRODUCTS-PERFORMANCE TESTS*.

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

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

IX. Anexo I – Mudanças do tipo 5 (local de fabricação)

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

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

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

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

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

Refere-se ao local de fabricação proposto.

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

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

X. Anexo I – Mudanças do tipo 6 (processo, equipamento e tamanho de lote)

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

Essa alteração não se enquadra como mudança pós-registro.

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

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

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

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

Estratégia correta

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

Conhecimento prévio:

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

Identificação dos perigos (o que pode dar errado?)

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

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

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

Conclusão de probabilidade: baixa.

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

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

Conclusão de detecção: alta.

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

- Como o objetivo do sistema de filtração não é controlar a carga microbiana, essa não é uma preocupação neste caso;
- A toxicidade desses resíduos sólidos por via oral é reconhecidamente baixa, portanto mesmo que eles venham a ser ingeridos pelo paciente, não há grandes preocupações com sua segurança. O impacto é **baixo**.
- O produto é isento de prescrição e utilizado esporadicamente, para um tratamento paliativo. Em última análise, mesmo que fosse liberado um produto com teor inferior, isso não causaria grandes danos aos pacientes. O impacto é **baixo**.

Conclusão de impacto: baixo.

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

Estratégia incorreta

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

Fabricou-se um lote com a mudança proposta e um lote conforme aprovado. Realizou-se um perfil de dissolução comparativo entre os dois lotes. O resultado foi semelhante (F2=80,0). Portanto, é possível concluir que não há risco sanitário, porque a mudança não teve impacto no perfil de dissolução do produto.

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

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

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

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

Neste caso, a inclusão de equipamento idêntico, ou seja, que apresenta mesmo desenho, mesma capacidade, mesmo princípio de funcionamento e mesma marca com este novo TAG deve ser informada em HMP como informação suplementar.

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

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

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

de lote em até 10x mais de 2 anos após registro e/ou mais de 5 anos após vigência da norma			
Aumento maior que 10 vezes			
Demais casos	6.g.	Sim	6.g.

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

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

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

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

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

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

72. Haverá uma faixa validada para tamanho de lote? Como ela será determinada?

A “faixa validada” para tamanho de lote será a faixa compreendida entre o lote referência e o lote relativo a alguma inclusão de tamanho de lote (seja 6.f. ou 6.g.). Por exemplo, se a empresa tem um lote aprovado no registro de 200.000 unidades e faz uma inclusão para

2.000.000 unidades, ela tem desde então uma faixa validada de 200.000 a 2.000.000 unidades, e qualquer alteração dentro desta faixa não é mais considerada uma mudança pós-registro.

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

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

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

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

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

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

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

XI. Anexo I – mudanças dos tipos 7 e 8 (embalagem e apresentação comercial)

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

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

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

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

XII. Anexo I – mudanças do tipo 9 (prazo de validade e cuidados de conservação)

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

Para a mudança 2.b. é necessário enviar relatório de estabilidade de 3 (três) lotes. Considerando o disposto no Art. 23:

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

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

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

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

XIII. Parecer Técnico da Empresa – PATE

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

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

80. O PATE pode ser apresentado em língua estrangeira?

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

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

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

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

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

83. Deve ser feito um PATE por forma farmacêutica?

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

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

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

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

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

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

Conforme descrito na Resolução, o Lote referência é o último lote utilizado para a comprovação de segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso. Ele não deve ser confundido com o lote do medicamento de referência, nem com o lote a ser usado como “referência” nos ensaios comparativos de desempenho. O lote referência é aquele que será sempre usado como base para enquadramento das mudanças.

Por exemplo, considerar a seguinte situação:

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

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

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

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

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

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

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

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

