

# PERGUNTAS & RESPOSTAS

**Assunto:**  
RDC 73/2016

**Gerente de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos**  
Ronaldo Lucio Ponciano Gomes

**Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**  
Nelio Cezar de Aquino

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. ESCOPO .....	2
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS .....	3
3.1. DISPOSIÇÕES INICIAIS .....	3
3.2. CLASSIFICAÇÃO, PROTOCOLO E IMPLEMENTAÇÃO.....	3
3.3. DOCUMENTAÇÃO.....	8
3.4. HMP .....	13
3.5. DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS .....	17
3.6. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 1 (IFA).....	17
3.7. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 2 E 3 (TESTES E MÉTODOS).....	27
3.8. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 4 (COMPOSIÇÃO).....	39
3.9. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 5 (LOCAL DE FABRICAÇÃO).....	46
3.10. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 6 (PROCESSO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE).....	49
3.11. ANEXO I – MUDANÇAS DOS TIPOS 7 E 8 (EMBALAGEM E APRESENTAÇÃO COMERCIAL).....	61
3.12. ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 9 (PRAZO DE VALIDADE E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO) .....	67
3.13. ANEXO I- MUDANÇA DO TIPO 10 (INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO).....	68
3.14. PARECER TÉCNICO DA EMPRESA – PATE.....	68
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	74
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	74

## 1 INTRODUÇÃO

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

Mais recentemente, foram publicadas algumas alterações nesta Resolução, a saber, RDC 361/2020, que entrou em vigência em 3 de agosto de 2020, e RDC 443/2020, que entrou em vigência na data de sua publicação, em 09/12/2020.

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

## 2 ESCOPO

Este documento se aplica ao cumprimento da RDC 73/2016, durante o seu período de vigência. Ressalta-se que a Resolução se aplica somente a medicamentos classificados como novos, genéricos e similares.

### 3 PERGUNTAS E RESPOSTAS

#### 3.1 DISPOSIÇÕES INICIAIS

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

Conforme os conceitos da RDC 73/2016:

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

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

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

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

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

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

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

#### 3.2 CLASSIFICAÇÃO, PROTOCOLO E IMPLEMENTAÇÃO

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

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

### **3.2.2. Em que momento se caracteriza a implementação da mudança?**

A implementação de uma mudança ocorre no momento em que o controle de mudanças recebe aprovação formal pelo Sistema da Qualidade Farmacêutico da empresa. É responsabilidade deste sistema assegurar que todas as ações requeridas no plano de implementação da mudança, incluindo as de interface regulatória junto à Anvisa, foram adequadamente cumpridas.

Para petições de implementação imediata, a aprovação da mudança pelo Sistema da Qualidade Farmacêutico só pode ocorrer após o cumprimento de todos os requisitos regulatórios, que podem incluir um protocolo específico ou anotação no Histórico de Modificações do Produto (HMP).

Lotes fabricados ou importados exclusivamente para coleta de evidências requeridas pela Anvisa para apresentação da petição pós registro não são considerados como implementação da mudança, mas sim como parte do plano de implementação da mudança previsto no Controle de Mudanças.

No caso de medicamentos importados, a responsabilidade recai sobre o importador, que só pode importar o produto com a mudança implementada após a devida aprovação do controle de mudanças. A data oficial de importação é considerada a data em que o produto é nacionalizado.

### **3.2.3. Para uma mudança relacionada ao controle de qualidade de medicamentos, mudança 3.a, qual deve ser considerada a data de efetivação de mudança em um caso em que houve a alteração de método do excipiente, mas não houve fabricação de medicamento utilizando lote de excipiente analisado sob a nova metodologia / especificação? Deve ser considerada a data em que todos os documentos foram anexados em HMP ou a data em que o primeiro lote do medicamento com lote de excipiente analisado com nova metodologia / especificação?**

Neste caso, deve ser considerada a data em que a documentação foi anexada ao HMP, que deve ser anterior ou igual à data da liberação do excipiente para uso conforme as novas condições.

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

Ressalta-se que o prazo de 180 dias para implementação descrito no Art. 7º, § 1º se aplica às mudanças que aguardam análise. Para mudanças de implementação imediata, entende-se que não há sentido em protocolar a mudança e depois aguardar

para sua implementação, já que a empresa pode protocolar as mudanças ou adicioná-las ao HMP somente quando pretende efetivamente implementá-las.

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

Quanto ao que se considera “implementação”, sugerimos consultar a pergunta correspondente (3.2.2)

### **3.2.5. O prazo de 180 dias para implementação também se aplica a petições protocoladas na vigência da RDC 48/2009?**

Não. Na RDC 48/2009 este prazo não estava definido, por isso não é possível aplicar este prazo, presente nesta Resolução, a petições protocoladas na vigência de Resolução anterior.

### **3.2.6. 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:

- Ser decorrente da mudança principal;
- 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 local de embalagem primária, que tem equipamentos da linha de embalagem primária diferentes:

Esta mudança se enquadra como 5.c., com alteração concomitante de equipamento de embalagem primária, pois a mudança nos equipamentos 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.

**Exemplo 4:** Para mudanças em DIFA sem CADIFA, se estas mudanças se referirem apenas a testes, métodos e/ou limites de especificação do IFA e for realizada a mesma mudança no controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento, deve ser protocolada somente a mudança do tipo 2 correspondente, visto que a mudança no DIFA é considerada concomitante conforme RDC 73/2016.

**Exemplo 5:** para mudanças que requeiram estudo clínico, como por exemplo inclusão de nova indicação terapêutica, cada tipo de inclusão ou mudança deve ser protocolado paralelamente, mesmo que seja suportado pelo mesmo estudo. Por exemplo, se uma nova indicação terapêutica também implica em nova via de administração, devem ser protocolados, paralelamente, inclusão de nova indicação terapêutica e inclusão de nova via de administração.

Para mudanças do tipo 2 conforme nova redação dada pela RDC 443/2020, todas as mudanças realizadas em conjunto e que sejam decorrentes uma da outra podem ser consideradas concomitantes.

### **3.2.7. 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 tida como aprovada, não é necessário considerar o prazo para implementação. O prazo deve ser considerado no caso de mudanças que caracterizam alteração ou substituição, como mudanças de composição, ou mesmo substituição de locais de fabricação.

### **3.2.8. 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 um dos assuntos de petição.

### 3.2.9. Como proceder para realizar o enquadramento da mudança?

Inicialmente, destacamos que a RDC 73/2016 dispõe de critérios previamente estabelecidos para o enquadramento de mudanças, que são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

Nesse sentido, é fundamental, por parte das empresas, o conhecimento aprofundado dos processos e controles na fabricação de medicamentos. A garantia da qualidade e segurança dos medicamentos começa com a compreensão detalhada do processo de desenvolvimento, da formulação, de cada etapa do processo de produção e da adequabilidade dos controles analíticos necessários. Portanto, a empresa deve avaliar internamente a criticidade da mudança, com base em seu conhecimento.

Cabe ao setor farmacêutico determinar, mediante racional técnico robusto, com base em sua expertise técnica e nos preceitos de Gerenciamento de Risco, qual a melhor abordagem a ser adotada para atender à legislação sanitária e para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do seu produto.

Os critérios estabelecidos na própria norma devem ser os primeiros a orientar o adequado enquadramento.

Sabe-se que, de fato, o enquadramento pode ser dificultado por lacunas existentes na legislação e dúvidas são de fato esperadas. Nesse sentido, a GQMED trabalha constantemente na atualização do Perguntas & Respostas da RDC 73/2016. Este deve ser, portanto, fonte de consulta primária para qualquer dúvida de enquadramento existente.

Frente ao exposto, entendemos que as informações necessárias para a definição de mudanças já estão devidamente publicizadas e devem ser adregadas ao conhecimento da empresa sobre seu próprio produto.

### 3.2.10. 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 da petição, após análise e, se aplicável, emissão de exigência.

### 3.2.11. 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

Nos casos em que o novo modelo de FP é utilizado, a empresa deverá preencher um único formulário de petição, incluindo no campo 1 todos os assuntos das mudanças múltiplas paralelas.

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

### 3.2.12. Como deve ser feito o protocolo de petições concomitantes?

O peticionamento deve ser referente apenas à mudança principal e a informação sobre a mudança concomitante deve ser descrita na justificativa, conforme art. 10 da resolução. Neste peticionamento único, devem ser apresentadas as provas relativas a todas as mudanças.

## 3.3 DOCUMENTAÇÃO

### 3.3.1 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, de acordo com o parágrafo único do art. 13 da RDC 73/2016.

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

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

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

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

O comparador é o próprio medicamento, na condição anterior à que se está pleiteando, 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 medicamento de referência apontado pela Anvisa para qualquer mudança em que haja necessidade de apresentação de estudo de bioequivalência.

Nos casos em que o estudo de bioequivalência requerido pela RDC 73/2016 seja isento, nos termos da legislação específica, o comparador é o medicamento de referência apontado pela Anvisa, com exceção da bioisenção para as demais concentrações. Nesse caso, para a concentração bioisenta, deve ser apresentado perfil de dissolução comparativo com a concentração para o qual o estudo de bioequivalência foi realizado na condição pleiteada.

### **3.3.4 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 a seguinte página do portal Anvisa: <http://antigo.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/solicitacao-de-indicacao>.

Situações específicas poderão ser discutidas caso a caso.

### **3.3.5 Quando é solicitado perfil de dissolução comparativo, este pode ser realizado internamente pela empresa?**

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

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

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

### **3.3.6 Considerando a RDC 73/2016, para algumas alterações pós-registro é necessário apresentar testes de desempenho *in vitro* no caso de formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável. Estes testes podem ser realizados internamente pela empresa?**

Como os testes de desempenho *in vitro* são realizados em substituição ao perfil de dissolução comparativo, e esse último, quando viável, obrigatoriamente deve ser realizado em Centro de Equivalência habilitado pela Anvisa nos casos em que o objetivo é subsidiar uma alteração pós-registro (em cumprimento à [RDC 31/2010](#)), a mesma correlação e necessidade deve ser feita para os testes de desempenho *in vitro*. Dessa

forma, os testes de desempenho *in vitro* também devem ser realizados em Centros habilitados pela Anvisa, por requisito da [RDC 31/2010](#).

### **3.3.7 Quando é solicitado laudo analítico de controle de qualidade, este pode ser realizado internamente pela empresa?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O relatório de validação poderá ser enviado em substituição ao protocolo, desde que seja feito para o produto exatamente conforme a condição proposta e que esteja de

acordo com as normas e guias vigentes. Ressalta-se que, se for enviado relatório de validação em desacordo com as normas e guias vigentes, isso poderá impedir a aprovação do pós-registro, mesmo este não sendo um documento solicitado para a petição, pois ele está sendo enviado em substituição a documento necessário para aprovação.

### **3.3.12 O que se considera “mesmo processo produtivo” das diferentes concentrações, descrito no art. 22?**

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

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

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

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

### **3.3.14 O art. 24 menciona que serão verificadas as condições de Boas Práticas de Fabricação da empresa. Quais condições serão verificadas?**

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

de que os ensaios foram realizados em condições não adequadas, poderão gerar questionamentos via exigência técnica ou invalidação das provas.

### **3.3.15 Quando a norma solicita o protocolo do estudo de estabilidade, posso apresentar apenas o estudo de longa duração?**

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

### **3.3.16 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.

Durante a avaliação da mudança pós-registro, será avaliado se o prazo de validade aprovado anteriormente pode ser mantido, considerando a avaliação de tendência dos resultados, o histórico de estabilidade do medicamento e a magnitude da mudança. Em alguns casos, pode ser necessária a redução do prazo de validade anteriormente aprovado.

### **3.3.17 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. Também é aceitável que o estudo seja realizado com lotes fabricados antes da aprovação da mudança, se estes tiverem sido fabricados conforme condição proposta (por exemplo, se tiverem sido fabricados para geração de provas referentes à mudança).

### **3.3.18 Quais são as expectativas da Anvisa com relação 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 sólidos que, após reconstituídos, formam soluções aquosas (ex. pó para solução, comprimido efervescente): até o momento, não se conhece ensaio comparativo de desempenho *in vitro* 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 [os](#) testes aplicáveis conforme RDC 278/2019;
- Semissólidos tópicos: considerar Capítulo Geral da Farmacopeia Americana *General Chapters: <1724> SEMISOLID DRUG PRODUCTS-PERFORMANCE TESTS*.

### **3.3.19 É necessário enviar dados brutos na documentação das petições pós-registro?**

Não é necessário nem recomendável enviar dados brutos que não tenham sido expressamente solicitados pela ANVISA na documentação que instrui mudanças pós-registro.

Ressalta-se que os dados brutos expressamente solicitados são, em geral, os cromatogramas da seletividade, conforme RDC 166/2016 e os cromatogramas do perfil de degradação, conforme Guia 04/2015.

Também devem ser enviados os dossiês de produção para determinadas mudanças pós-registro, conforme previsto na RDC 73/2016.

Para quaisquer outros dados brutos, tais como cromatogramas, espectros, folhas de cálculo e outros documentos que servem como fonte de dados para os relatórios que compõem o dossiê de pós-registro, não é necessário nem recomendável que esses dados sejam enviados.

Eventualmente, caso seja necessário algum esclarecimento quanto aos dados que compõem os relatórios (ex. relatório de validação, relatório de estabilidade, laudo de controle de qualidade), a ANVISA poderá solicitar dados brutos em exigência ou por ocasião de inspeção. Apenas nessas situações deverão ser enviados os dados brutos. Assim, recomenda-se que a empresa mantenha o armazenamento dos dados brutos para envio caso solicitados.

## **3.4 HMP**

### **3.4.1 As petições classificadas como de HMP só poderão ser implementadas após o protocolo do HMP?**

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

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

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

### **3.4.2 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, porém a lista deve se referir apenas ao registro ao qual o HMP se refere.

Por exemplo, considerando o medicamento matriz A e o medicamento clone B, o HMP do medicamento A deve conter todos os lotes fabricados / importados que foram produzidos como medicamento A, e o HMP do medicamento B deve conter todos os lotes fabricados / importados que foram produzidos como medicamento B.

### **3.4.3 Considerando o art. 29, inciso I, da RDC 73/2016, devem ser incluídas em HMP todas as mudanças realizadas pela empresa, inclusive aquelas que tiveram aprovação prévia da Anvisa. Como essas mudanças devem ser incluídas?**

As mudanças de implementação imediata exclusivas de HMP devem ser incluídas no item “Inclusão de Mudanças de Produto” e não como informação suplementar. Sempre que houver mudanças deste tipo, o assunto do HMP passa a ser HMP “com mudança exclusiva de HMP”. Para essas mudanças, a data de implementação corresponde à data em que as provas foram inseridas no HMP.

Tanto as mudanças de implementação imediata de protocolo individual quanto as mudanças que não são de implementação imediata devem ser incluídas como “inclusão das mudanças de produto” em mudança de expediente no HMP correspondente ao período em que a mudança foi protocolada. Não é necessário anexar as provas, já que elas devem ser enviadas no protocolo individual – a exceção são os estudos de estabilidade atualizados, se for o caso.

No caso das mudanças que não são de implementação imediata, a “data de aprovação” é a data em que a mudança teve seu deferimento ou aprovação condicional publicados e a “data de implementação” é a data em que a mudança foi efetivada, que necessariamente será igual ou posterior à “data de aprovação”.

### **3.4.4 Esta lista de lotes prevista no inciso II do art. 29 se refere a todos os lotes que foram importados/fabricados, ou somente àqueles liberados para comercialização?**

A lista se refere aos lotes que foram fabricados/importados com intenção de serem comercializados no mercado brasileiro, não necessariamente aos liberados para comercialização.

### **3.4.5 Os demais documentos listados no inciso II do art. 29, além da lista descrita na alínea a, devem ser apresentados para medicamentos clones?**

Estes documentos só devem ser apresentados para o medicamento clone caso sejam os permitidos na [RDC 31/2014](#), que trata especificamente sobre registro de medicamentos clone, uma vez que os demais documentos necessariamente serão iguais aos do medicamento matriz.

### **3.4.6 Os métodos de análise previstos no inciso II do art. 29 devem ser aqueles aplicados pelo fabricante ou pelo importador?**

Devem ser enviados ambos os métodos de análise: aqueles realizados pelo importador e aqueles realizados pelo fabricante.

**3.4.7 Considerando a lista de lotes prevista no inciso II do art. 29, no caso de produtos importados, deve ser informado o tamanho do lote produzido ou a quantidade do lote importada?**

Deve ser informado o tamanho do lote produzido.

**3.4.8 Quanto ao documento previsto na alínea b do inciso II do art. 29 (última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento, conforme aprovado), esses dados poderão ser apresentados conforme a tabela prevista no modelo de PATE?**

Espera-se que sejam apresentados os documentos que são, de fato, utilizados pelos setores responsáveis pelo controle de qualidade. A tabela apresentada no PATE é um resumo contendo os códigos e versões dos métodos, e não os métodos na íntegra. Por isso, a princípio, elas não atendem à necessidade prevista no inciso II do art. 29.

**3.4.9 Quanto ao documento previsto na alínea b do inciso II do art. 29 (última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento, conforme aprovado), é necessário enviar os documentos somente do produto acabado? Ou também do IFA e dos excipientes?**

É necessário enviar as especificações e métodos aprovados somente para o medicamento, ou seja, para o produto acabado.

**3.4.10 Como proceder no caso de HMP protocolado, por engano, sem alguma das informações previstas no art. 29?**

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

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

**3.4.11 É obrigatória apresentação de PATE em todos os HMP?**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.4.14 Como deverá ser preenchido o HMP no caso de medicamentos clones?**

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

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

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

### **3.4.15 No HMP de um produto cujo método sofreu revisão no mês de envio do HMP, devido à inclusão de um novo teste para análise de substâncias relacionadas, sendo uma mudança de implementação imediata (enquadra-se como mudança 2.a), porém, ainda não foi validada por ser uma inclusão recente, como proceder, visto que é solicitado o relatório de validação do método?**

Ressalta-se que, conforme art. 6º da RDC 73/2016, as mudanças de implementação imediata serão permitidas “*quando todas as provas requeridas estiverem anexadas ao HMP[...]*”. No caso apresentado, se a validação ainda não foi anexada ao HMP, não é permitida a implementação da mudança.

Se todas as provas requeridas não forem necessárias, a empresa pode apresentar justificativa, com base nos artigos 13 e 14 da Resolução.

### **3.5 DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

#### **3.5.1 No caso de suspensão do procedimento simplificado, como a empresa protocolará as alterações que seriam de implementação imediata pelo procedimento ordinário?**

A empresa deve protocolar a mudança maior correspondente à mudança que deseja realizar. Por exemplo, se a mudança pelo procedimento simplificado se enquadra como menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas e a empresa estiver suspensa do procedimento simplificado, então deve ser protocolada mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas. A empresa deve apresentar a documentação correspondente à mudança menor e justificar a ausência das demais documentações previstas.

Para a mudança no controle de qualidade de excipientes, considerando não haver mudança maior do mesmo tipo (tipo 3), no caso de suspensão do procedimento simplificado a empresa deve protocolar mudança 2.f.

#### **3.5.2 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 RDC 73/2016. Portanto, se a mudança não for enquadrada como de implementação imediata, mesmo neste caso será necessário aguardar análise e aprovação da Anvisa.

### **3.6 ANEXO I – MUDANÇAS DO TIPO 1 (IFA)**

#### **3.6.1 Para as mudanças de DIFA sem CADIFA, é possível que o fabricante de IFA envie a documentação diretamente para a ANVISA? Como isso poderia ser feito?**

No caso de documentação confidencial, 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
- 11798 GGMED- Autorização de aditamento por terceiro

### **3.6.2 Quem é responsável por protocolar as mudanças do tipo 1 da RDC 73/2016 em redação dada pela RDC 361/2020?**

Todas as mudanças listadas na RDC 73/2016, inclusive aquelas incluídas pela RDC 361/2020, devem ser protocoladas pelo fabricante do medicamento.

Observa-se que mudanças relacionadas ao DIFA com CADIFA devem ser protocoladas pelo detentor do DIFA, nos termos da RDC 359/2020. Porém as mudanças que revisarem a CADIFA (art. 58 da RDC 359/2020) também vão requerer protocolo de pós-registro no medicamento, conforme descrito na norma. Assim, de forma geral, quando o detentor do DIFA fizer alterações no DIFA com CADIFA, o detentor de registro do medicamento deve avaliar se houve revisão da CADIFA e protocolar as mudanças pós-registro correspondentes, conforme disposto na RDC 73/2016, com redação dada pela RDC 361/2020.

Quanto aos fabricantes de IFA averbados no registro do medicamento que não estejam associados à CADIFA, a detentora do registro do medicamento é responsável por protocolar as mudanças correspondentes, conforme RDC 73/2016.

### **3.6.3 Como se dá a sequência cronológica de mudanças do DIFA (conforme RDC 359/2020) e mudanças pós-registro (conforme novo texto da RDC 73/2016 dado pela RDC 361/2020)?**

Quando o fluxo de CADIFA for adotado, a responsabilidade pelo protocolo de mudanças do DIFA é do detentor do DIFA, enquanto a responsabilidade pelo protocolo de mudanças pós-registro é do detentor do registro do medicamento.

Para as mudanças do DIFA que determinem a revisão da CADIFA, espera-se que o detentor do registro do medicamento protocole a mudança após o protocolo da mudança correspondente no DIFA com CADIFA. Entretanto, não há um prazo definido para este protocolo, pois ele dependerá da organização do detentor do registro do medicamento e, principalmente, de um eventual estoque do IFA na condição aprovada de que ele detenha.

Para as mudanças do DIFA sem CADIFA (1.b a 1.f), o detentor do registro do medicamento deverá enquadrar a mudança conforme o Anexo II da RDC 359/2020 e, posteriormente, verificar a correspondente mudança no item 1 do anexo da RDC 73/2016. Para o caso de mudanças associadas e decorrentes (art. 61 da RC 359/2020), prevalecerá a mudança de maior risco para o enquadramento no item 1 do anexo da RDC 73/2016. Em todos os casos, devem ser preenchidas todas as condições das mudanças para o correto enquadramento.

É responsabilidade do detentor de registro do medicamento garantir que o IFA utilizado no seu produto seja exatamente conforme a condição aprovada no registro, e portanto, que eventuais mudanças do DIFA com impacto no registro do medicamento sejam devidamente comunicadas ou protocoladas e aguardem análise e aprovação se necessário; caso contrário ele estará sujeito às penalidades previstas em Lei por produzir medicamento em desacordo com o registro. Por este motivo, é fundamental que o acordo de qualidade entre o detentor do DIFA e o detentor de registro do medicamento envolva obrigações sobre a comunicação de mudanças pertinentes.

### **3.6.4 As mudanças do tipo 1 da RDC 73/2016, especialmente as de implementação imediata, delimitam algumas condições para enquadramento, mas também se correlacionam com as mudanças da RDC 359/2020 (“Refere-se às seguintes mudanças de qualidade**

**da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC que institui o DIFA: ...”).  
Considerando que a RDC 359/20 também determina algumas condições para o enquadramento das mudanças, gostaríamos de entender se devem ser cumpridos os critérios da RDC 73/2016 somente, ou se os critérios das mudanças previstas na RDC 359/2020 também devem ser cumpridos?**

Nas mudanças 1.a. a 1.e. do Anexo I da RDC 73/2016 há uma correlação direta com as mudanças da RDC 359/2020; por exemplo, uma mudança enquadrada como 2.3.1 na RDC 359/2020 (mudança em fabricante do mesmo grupo farmoquímico) sempre vai ser enquadrada como mudança 1.d. na RDC 73/2016 em texto dado conforme Anexo I da RDC 361/2020. Nesse caso, devem-se cumprir os requisitos da mudança 2.3.1 da RDC 359/2020 e da mudança 1.d da RDC 73/2016.

Mudanças não explicitamente previstas na RDC 359/2020, são consideradas “menores por exclusão”, tendo em vista o § 3º do art. 57 desta RDC. Nesse caso, a mudança ainda pode ser enquadrada como de implementação imediata na RDC 73/2016 se, além de ser “menor por exclusão” nos termos da RDC 359/2020, cumprir com os critérios de enquadramento de implementação imediata na RDC 73/2016. Ou seja, deve-se cumprir apenas os requisitos da mudança da RDC 73/2016 nesse caso.

### **3.6.5 É necessário solicitar o CBPF emitido pela ANVISA para a fabricante do IFA para implementar as mudanças do tipo 1 da RDC 73/2016?**

Para cumprimento do disposto no documento 3, é necessário ao menos que tenha havido a solicitação do CBPF para a ANVISA e que esta não tenha sido indeferida.

Para a mudança do tipo 1.d., quando ela envolver mudança de local de fabricação, caso haja indeferimento do pedido de CBPF, a petição também está sujeita ao indeferimento, com retorno para a condição aprovada.

Para as mudanças que devem aguardar análise e deferimento antes da implementação, a empresa só poderá implementar a mudança após o deferimento dela ou aprovação condicional (nos termos da RDC 219/2018), que dependem do deferimento do CBPF.

### **3.6.6 A aprovação condicional nos termos das RDC nº 219/2018 se aplica a petições de pós-registro que dependem de CADIFA e/ou emissão de CBPF?**

A RDC nº 219/2018, que dispõe sobre as diretrizes para aprovação condicional das petições de alteração pós-registro de medicamentos, estabelece que:

*“Art. 4º As petições de alterações pós-registro de medicamentos e produtos biológicos que aguardam avaliação da Anvisa podem ser objeto de aprovação condicional, desde que se enquadrem nos seguintes requisitos:*

*I - estejam instruídas com **toda a documentação exigida nas regulamentações sanitárias;**” (grifo nosso)*

A RDC nº 73/2016, para as mudanças do tipo 1.a e 1.f, estabelece claramente que o deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.

Portanto, entende-se que a aprovação condicional dessas petições antes da emissão do CBPF e da CADIFA contraria o disposto no inciso I do Art. 4º da RDC nº 219/2018.

### **3.6.7 Considerando o item 1 do anexo I da RDC 73/2016, conforme redação dada pela RDC 361/2020, quando devemos considerar um DIFA “sem CADIFA” e um DIFA “com CADIFA”?**

Para melhor esclarecimento e ilustração, considere uma situação hipotética de um detentor do registro que tem a seguinte situação aprovada quanto ao IFA:

Fabricante 1: apenas rota de síntese 1A

Fabricante 2: duas rotas de síntese substancialmente diferentes (com dois DIFA's / DMF's): 2A e 2B

No momento da publicação da norma, as rotas de síntese 1A, 2A e 2B são consideradas “sem CADIFA”.

Em determinado momento, a detentora do registro do medicamento decide substituir o fabricante 1 pelo fabricante 3 que tem a rota de síntese 3A. Nesse caso há as seguintes opções:

- Se o fabricante 3 tiver CADIFA: submeter mudança 1.g. ou 1.h., dependendo do atendimento das condições previstas para cada uma das mudanças.
- Se o fabricante 3 ainda não tiver CADIFA: Mudança 1.a.(substituição de novo DIFA sem CADIFA). A petição é analisada e aprovada, de forma que o fabricante 1 e a rota de síntese 1A deixam de fazer parte do registro e o fabricante 3 já é incluído “com CADIFA”. Qualquer mudança posterior referente ao fabricante 3 necessariamente se enquadrará nas mudanças do DIFA com CADIFA 1.i. a 1.k.

Em outro momento, a fabricante 2 decide realizar mudança na rota de síntese 2A que se enquadra como 1.d (implementação imediata), obtendo rota de síntese não substancialmente diferente, 2A'. As rotas de síntese 2A' e 2B continuam aprovadas no registro, porém “sem CADIFA”.

Em outro momento, o fabricante 2 tem CADIFA aprovada para sua rota 2B, assim o detentor do registro decide migrar essa rota de síntese para o fluxo de CADIFA, e com esse intuito protocola mudança 1.i. A partir deste momento, as rotas de síntese 3A e 2B passam a ser consideradas “com CADIFA” e a rota 2A' é considerada “sem CADIFA”.

Passado o período de transição, a detentora do registro não realizou mais qualquer mudança relacionada ao IFA, de forma que seguem aprovadas as rotas 3A e 2B “com CADIFA” e a rota 2A' “sem CADIFA”. Porém, neste momento não se aplicam mais as mudanças do Anexo II da RDC 361/2020. Ou seja, **qualquer** mudança relacionada à rota 2A' deve ser protocolada como 1.b., 1.c., 1.d. e 1.e ou deve ser feita a migração para CADIFA por meio da mudança 1.f.

### **3.6.8 Algumas mudanças do tipo 1 tem a condição de não haver impacto na especificação do IFA, exceto restrição do critério de aceitação. Essa condição se refere à especificação pelo fabricante do IFA ou pelo fabricante do medicamento?**

A condição se refere, essencialmente, às especificações praticadas por ambos (fabricante do IFA e fabricante do medicamento), pois se espera que as especificações estejam harmonizadas.

Para que essa condição seja cumprida, a fabricante do medicamento deve considerar, basicamente, se houve impacto na especificação do IFA. Não são consideradas alterações de impacto na especificação do IFA, por exemplo, desde que preenchidas as condições da RDC 359/2020 para elas:

- restrição do critério de aceitação (mudança 2.7.1);
- inclusão de teste (mudança 2.7.2);
- exclusão de teste não significativo (mudança 2.7.3); e
- ampliação dos critérios de aceitação do IFA de acordo com compêndio já adotado ou Guias ICH (mudança 2.7.5)

**Exemplo 1:** na condição aprovada, as especificações do IFA incluem o limite de impureza A (0,5%), impureza B (0,5%) e outras impurezas (0,2%). Na condição proposta, são mantidos os limites de impureza A (0,5%) e impureza B (0,5%), porém é incluído o limite de impureza C (0,5%). Considerando que anteriormente essa impureza C estava entre as “outras impurezas” e tinha limite de 0,2%, houve impacto nas especificações do IFA, logo a condição não está cumprida.

**Exemplo 2:** na condição aprovada, as especificações do IFA incluem o limite de impureza A (0,5%), impureza B (0,5%) e outras impurezas (0,2%). Na condição proposta, são mantidos os limites de impureza A (0,5%) e impureza B (0,5%), porém é incluído o limite de impureza C (0,2%). Considerando que anteriormente essa impureza C estava entre as “outras impurezas” e já tinha limite de 0,2%, a princípio não houve impacto nas especificações do IFA, logo a condição pode estar cumprida. Nesse caso, ainda é necessário avaliar se houve impacto no perfil de impurezas, ou seja, se a impureza C realmente não era formada pela rota de síntese anterior ou se ela poderia ser formada e apenas era monitorada como impureza inespecífica. Para isso, além das especificações, pode ser necessário também uma avaliação conjunta do método de análise.

**Exemplo 3:** na condição aprovada, as especificações do IFA incluem o teste de metais pesados. Na condição proposta a empresa opta em substituir o teste de metais pesados (teste obsoleto) pela estratégia de controle de análise de risco de impurezas elementares (anexo I da RDC 359/2020), essa substituição, sem que haja outras alterações que possam impactar no perfil de impurezas, não é visto como uma alteração de impacto da especificação.

### **3.6.9 Algumas mudanças do tipo 1 tem condição de não haver impacto no perfil de impurezas do IFA. Quais as expectativas da Agência sobre essa condição?**

Em geral, essa condição estará cumprida sempre que não houver impacto no perfil de impurezas.

Não haver impacto no perfil de impurezas de um dado IFA significa que o perfil de impurezas real deste IFA não é alterado. Ou seja, é o mesmo entre as condições aprovadas e propostas. Conforme o guia ICH Q3A(R2), o perfil de impurezas de um IFA é descrição das suas impurezas identificadas e não identificadas. De uma forma geral,

para impurezas relacionadas, quando se verifica que uma impureza que pertence ao perfil de impurezas potencial está acima do limite de notificação, essa também pertence ao perfil de impurezas real, mesmo que não seja identificada. Quando essa situação se verifica na condição proposta, mas não na condição aprovada, caracteriza-se um impacto no perfil de impureza.

Por outro lado, o perfil de impurezas não se resume apenas às substâncias relacionadas (impurezas orgânicas de síntese ou de degradação), mas a todas as impurezas possivelmente geradas na síntese. O perfil de impurezas deve ser abordado no DIFA, e deve considerar a rota de síntese utilizada, considerando os materiais de partida, os intermediários, os reagentes, catalisadores e os solventes, bem como as impurezas de degradação. De posse dos DIFA's na condição aprovada e na condição proposta, o detentor do registro do medicamento deve comparar as seções correspondentes e avaliar se há impacto no perfil de impurezas.

Os critérios objetivos para a avaliação de impacto no perfil de impurezas podem ser diferentes a depender do tipo de impureza, para fins dessa avaliação, configura-se impacto no perfil de impurezas aprovado em relação ao proposto:

- Ampliação dos critérios de aceitação das impurezas especificadas ou impurezas totais;
- Impurezas mutagênicas - uma nova impureza, sejam elas de síntese ou de degradação, independe do limite;
- Impurezas não mutagênicas - uma nova impureza com um limite superior ao limite de notificação e que será controlada no IFA como impurezas totais ou específica a depender do limite e da estratégia de controle;
- Solventes residuais - um novo solvente não previsto no Q3C; um novo solvente classe 1; um novo solvente que tenha como contaminante um solvente classe 1 com limite superior à 30% do limite adequado em 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos no solvente originário; um novo solvente classe 2 na última etapa; um novo solvente classe 2 em etapas anteriores a última etapa se o limite estiver superior à 10% do limite adequado em 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos;
- Impurezas elementares - a uma concentração superior a 30% do critério de aceitação adequado, considerando a via de administração, em pelo menos 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos.

Como pode-se observar, é possível que se tenha uma nova impureza no processo proposto, mas os níveis apresentados devem ser equivalentes a não controlar essa impureza no IFA, de forma, que os níveis apresentados podem ser negligenciados e por essa razão, entende-se que não houve impacto no perfil de impurezas.

Para impurezas já estabelecidas no processo aprovado e que também estarão presentes no processo proposto, considera-se que os limites já estabelecidos devem ser os mesmos ou mais restritivos para o processo proposto. Além disso, deve-se permanecer o mesmo limite para impurezas totais.

Segue para fins de ilustração alguns exemplos e discussões acerca do tema:

A comparação poderá ser efetuada da seguinte forma:

Insumos/Materiais de Partida empregados na obtenção do IFA
--

Processo de obtenção do IFA - possíveis impurezas relacionadas		
Aprovado	Proposto	Consta no processo proposto, mas ausente no processo aprovado.
A	A	
B	B	
C	-	
D	D	
-	E	E

Análise comparativa e de controle:

Deverá ser avaliado o controle e destino/purga de todas as impurezas potenciais do processo proposto (A, B, D e E).

No exemplo acima, a nova impureza “E” está presente na rota proposta, mas não na rota aprovada. Nesse caso, para que não seja considerado de impacto, a impureza E não deve ser mutagênica e deve estar presente em quantidade abaixo da do limite de notificação (ICH Q3A - de 0,05 % quando a dose máxima diária for  $\leq 2\text{g}/\text{dia}$  ou de 0,03 quando a dose máxima diária for  $> 2\text{g}/\text{dia}$ ).

Análises de lotes consecutivos atreladas a breve discussão sobre a eliminação da impureza “E” durante o processo produtivo podem ser suficiente para demonstrar que a impureza “E” faz parte do perfil potencial, mas não do perfil real de impurezas do fármaco e dessa forma, não ser considerado de impacto o incremento dessa impureza.

Para as impurezas presentes tanto no processo aprovado, quanto proposto (A, B e D), os limites já estabelecidos para as impurezas presentes no processo aprovado devem ser os mesmos para o processo proposto ou os limites no processo proposto devem ser mais restritivos. Tanto para impurezas especificadas, quanto impurezas totais.

A exclusão de uma impureza potencial ou real no processo proposto, impureza “c”, pode ser considerada como de não impacto.

Intermediários		
Processo de obtenção do IFA		
Aprovado	Proposto	Consta na rota proposta, mas ausente na rota aprovada.
Int-1	Int-1	
Int-2	Int-2	
Forma Base do IFA	Forma Base do IFA	
Crude	Crude	

Análise comparativa e de controle:

No exemplo acima, os intermediários do processo de síntese são os mesmos e, portanto, espera-se, minimamente, que os limites máximos do processo proposto sejam os mesmos do processo já aprovado. No caso de não haver controles na especificação

do IFA no processo proposto, deve ser demonstrada ausência desses intermediários no perfil de impurezas real do fármaco.

Análises de lotes consecutivos atreladas a breve discussão sobre a eliminação dos intermediários durante o processo produtivo podem ser suficiente para demonstrar que os intermediários fazem parte do perfil potencial, mas não do perfil real de impurezas do fármaco.

Atendendo a todos os pressupostos citados acima, considera-se que não houve impacto no perfil de impurezas.

Solventes empregados na obtenção do IFA		
Processo de obtenção do IFA		
Aprovado	Proposto	Consta na rota proposta, mas ausente na rota aprovada.
S1	S1	
S2	-	
S3	S3	
-	S4	S4
-	S5	S5

Análise comparativa e de controle:

Os solventes S1 e S3 deverão ser controlados segundo os limites compendiais ou presentes no guia ICH Q3C no proposto, assim como já estabelecido para o processo aprovado.

Os solventes S4 e S5 não deverão ser de classe 1 ou de solventes fora do escopo do Guia ICH Q3C. Além disso, se for um solvente que tem como contaminante um solvente classe 1, o limite do solvente classe 1 deve ser inferior a 30% do limite adequado em 6 lotes piloto ou 3 lotes industriais consecutivos nos solventes S4 e S5. Caso sejam de classe 2, o limite deve ser inferior à 10% do limite adequado em 6/3 lotes piloto/industrial consecutivos. Os solventes S4 e S5 podem ser de classe 3 e devem atender aos limites estabelecidos no Q3C.

Atendendo a todos os pressupostos citados acima, considera-se que não houve impacto no perfil de impurezas.

Ressalta-se que a avaliação de impacto no perfil de impurezas é responsabilidade da detentora do registro do medicamento, e deve envolver uma análise abrangente dos dados dos DIFA's aprovado e proposto. Dados experimentais (dos detentores do DIFA ou do detentor do registro do medicamento) podem ser apresentados para dar suporte às afirmações de comparação dos DIFA's.

### **3.6.10 A CADIFA poderá se referir também a outras etapas além da síntese do IFA? Como tratar mudanças relacionadas à produção do IFA que não estejam incluídas na CADIFA?**

De forma geral, a CADIFA será referente apenas às etapas de síntese do IFA. Etapas posteriores, tais como esterilização e micronização, geralmente não serão incluídas na CADIFA. Essas etapas constarão na CADIFA em alguns casos, como por

exemplo quando a própria detentora do DIFA for responsável pelo tamponamento, a micronização e/ou a esterilização e o DIFA enviado já incluir essas etapas.

Se em algum caso a CADIFA incluir etapas posteriores à síntese, isso estará claro na descrição do IFA, na forma de um complemento de nome para o nome DCB do IFA a ser incluído na CADIFA (ex., tamanho de partícula, forma polimórfica, esterilidade etc.) e na CADIFA, em que constarão os locais de esterilização ou de etapas físicas (micronização, moagem, tamisação e liofilização), quando realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA (inciso II, art. 68 da RDC 359/2020). Por exemplo, a CADIFA mencionará o IFA “X” ESTÉRIL (indicando que ela incluiu a etapa de esterilização), ou o IFA “Y” MICRONIZADO (indicando que ela incluiu a etapa de micronização e incluindo as especificações de tamanho de partícula), ou ainda IFA Z TAMPONADO”Z” (indicando que ela incluiu a etapa de tamponamento).

Para mudanças em etapas da produção do IFA não incluídas na CADIFA, a detentora do registro do medicamento deve considerar as mudanças do tipo 1.b., 1.c., 1.d. e 1.e.

### **3.6.11 É necessário realizar algum tipo de adequação de medicamentos já registrados à RDC 361/2020?**

Não. As novas alterações na RDC 73/2016 preveem apenas novas formas e novos requisitos de realizar mudanças pós-registro, de forma que não há nenhuma ação obrigatória da parte das detentoras dos registros dos medicamentos enquanto não houver pós-registro relacionado ao IFA.

Quando houver pós-registro relacionado ao IFA, a empresa deve considerar o Anexo I da RDC 361/2020.

Além disso, caso a detentora de registro do medicamento note que a detentora do DIFA já aprovado em seu registro já tem CADIFA, ela pode realizar a migração para o fluxo de CADIFA mediante mudança 1.l., podendo a partir daí realizar as mudanças 1.i em diante do Anexo I e mantendo o acompanhamento do ciclo de vida do IFA centralizado na CADIFA.

### **3.6.12 Quando devo protocolar o assunto “11722- Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA”?**

Ele será aplicável nos casos das mudanças 1.a e 1.f, em que deverá ser apresentado o documento “Carta do detentor do DIFA, em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do DIFA como parte da análise do medicamento objeto da petição de pós-registro.”. Assim, sempre que o pós-registro de medicamento estiver associado a uma solicitação de CADIFA, deverá ser peticionado o assunto “11722- Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA” como petição terciária imediatamente após a geração do número do expediente da petição de pós-registro.

Esse aditamento irá viabilizar a manifestação simultânea das diferentes áreas envolvidas na avaliação das solicitações e estabelecer o vínculo entre a petição de pós-registro de medicamento e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), quando for o caso.

### **3.6.13 Quando a mudança de local não envolver a fabricação do IFA (por exemplo, alteração de local de fabricação do intermediário ou de**

### **etapas físicas), a empresa poderá justificar a não apresentação do documento 3?**

Sim. Para a alteração de local que não envolva a fabricação do IFA, é justificável a ausência do documento 3 do item 1 do anexo I da RDC 73/2016. No entanto, faz-se necessário o cumprimento das boas práticas de fabricação e a Anvisa, mediante exigência, poderá determinar a solicitação de CBPF para o local proposto. De forma a justificar a ausência do documento 3, sugere-se o envio de:

1. Declaração de fabricação de acordo com o dossiê e de acordo com as regras de BPF; e
2. Declaração de disposição de ser inspecionado.

Sugerimos a utilização dos disponíveis no Formulário de Peticionamento de solicitação de CADIFA (anexos 3 e 4, respectivamente).

Ainda, quando disponível, recomendamos a apresentação de:

1. Certificado ou documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação vigente, emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor (caso o certificado não tenha sido emitido nos idiomas inglês, espanhol ou português, deverá ser enviada uma cópia do certificado original e uma versão traduzida); e
2. Cópia do relatório conclusivo de inspeção emitido por autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa como equivalente com relação às medidas e aos controles aplicados para a comprovação de boas práticas de fabricação de IFA, acompanhado de declaração da empresa fabricante do IFA atestando que não há divergência na fabricação e controles adotados para o IFA que será fornecido para fabricação de medicamentos destinados ao mercado Brasileiro.

#### **3.6.14 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. Essa análise envolve a avaliação das seções de impurezas do DIFA na condição aprovada e proposta e, se necessário, dados experimentais pela fabricante do medicamento envolvendo a comparação dos IFA's na condição aprovada e proposta.

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 completa nos casos em que a análise do perfil comparativo de impurezas não resultar em alterações nos métodos de análise. Para os casos em que há alteração do perfil de impurezas, recomenda-se testar novamente a seletividade do método considerando o novo perfil, se ele tiver mais impurezas que o antigo.

Além de não ser necessária a realização de validações analíticas conforme descrito anteriormente, também não se recomenda o reenvio de validações analíticas que já constem no processo de registro do medicamento.

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

### **3.6.15 Como devem ser realizadas mudanças relacionadas a IFA atípicos, como a inclusão de um novo fabricante?**

Nesse caso, a empresa deve verificar a mudança corresponde na RDC 73/2016 e encaminhar os documentos pertinentes conforme norma específica (como por exemplo a RDC 24/2011, no caso de IFA para medicamento específico), bem como justificar a ausência de documentos não aplicáveis.

Para inclusão de um novo fabricante de IFA atípico, por exemplo, a empresa poderia protocolar mudança 1.a e, ao invés de enviar os dados de CADIFA, a empresa pode enviar o próprio DIFA de acordo com a norma pertinente. Quanto ao CBPF, a empresa pode enviar justificativa e CBPF do país de origem.

Ressaltamos que, mesmo se tratando de um IFA atípico, a qualificação adequada do fabricante deve ser realizada, visto que desempenha um papel fundamental na garantia da segurança, qualidade e eficácia do medicamento.

### **3.6.16 Como devem ser tratadas mudanças relacionadas ao controle de qualidade de intermediários?**

A RDC 359/2020 não considera a alteração de método analítico de intermediários como mudança pós-registro. Portanto, por analogia, esse tipo de mudança também não deve ser protocolada pelo fabricante do medicamento, nos termos da RDC 73/2016.

Para exclusão de teste do intermediário, no entanto, a RDC 359/2020 especifica essa alteração na mudança 2.6.4. Caso a mudança não atender as condições descritas para a mudança 2.6.4, deve ser classificada como menor por exclusão.

Para DIFA sem CADIFA, o detentor do registro do medicamento deverá enquadrar a mudança conforme o Anexo II da RDC 359/2020 (mudança 2.6.4 ou menor por exclusão) e, posteriormente, verificar a correspondente mudança no item 1 do anexo da RDC 73/2016. Em todos os casos, devem ser preenchidas todas as condições das mudanças para o correto enquadramento.

Para DIFA com CADIFA, deve ser verificado se a mudança implicará em revisão da CADIFA. Nesse caso, espera-se que o detentor do registro do medicamento protocole a mudança após o protocolo da mudança correspondente no DIFA com CADIFA.

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

### **3.7.1 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 (mudanças 2.a. ou 2.h.) 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).

### 3.7.2 Como devem ser protocoladas as mudanças múltiplas do tipo 2?

Conforme redação da RDC 73/2016 dada pela RDC 443/2020, “é permitido o protocolo concomitante destas mudanças quando forem realizadas de forma simultânea, prevalecendo o enquadramento da mudança de maior risco”. Assim, no caso de mudanças múltiplas realizadas no mesmo momento e que estejam diretamente relacionadas, a empresa pode realizar apenas um protocolo, referente à mudança de maior risco. Isto é, se estão sendo realizadas várias mudanças deve ser protocolada aquela que deve aguardar análise e aprovação; ou, se nenhuma das mudanças deve aguardar análise, deve ser protocolada a mudança que requer protocolo individual.

É importante destacar que, embora não seja necessário o protocolo, devem estar claramente descritas no PATE as mudanças que estão sendo realizadas em detalhes, evitando termos generalistas como “adequações das especificações”, “mudanças de menor impacto no método”, etc. Recomenda-se que as tabelas comparativas de condição aprovada e proposta no PATE sejam utilizadas para descrever tudo o que está sendo alterado.

Para melhor ilustração, seguem os exemplos abaixo:

Exemplo 1: a empresa propõe estreitar a especificação (mudança 2.c) e o método (mudança 2.f) do teste de teor do IFA:

Como se tratam de mudanças relacionadas, a mudança 2.f será a principal (maior risco) e a 2.c concomitante.

Exemplo 2: a empresa propõe incluir o teste de um novo solvente na especificação (mudança 2.a), o método de solventes residuais (mudança 2.f) do IFA em função de substituição de novo DIFA sem CADIFA (mudança 1.a):

A mudança 1.a será a principal e as demais concomitantes.

Exemplo 3: a empresa propõe alterar o método de impurezas orgânicas do IFA (mudança 2.f) e do produto acabado (mudança 2.g):

Nesse caso, não se tratam de mudanças diretamente relacionadas (controle de qualidade do IFA e do produto acabado), por isso, devem ser peticionadas como mudanças paralelas, 2.f e 2.g.

### 3.7.3 Qual a diferença entre as mudanças 2.a. e 2.h.?

As mudanças do tipo 2.a. são inclusões de testes que cumpram as seguintes condições:

- Não sejam decorrentes de eventos inesperados na produção que resultaram em resultados fora das especificações no controle de qualidade – por exemplo, inclusão de teste de dureza para melhor monitorar este parâmetro devido a reprovação no teste de dissolução;
- Não sejam decorrentes de resultados fora da especificação em estudo de estabilidade – por exemplo, inclusão do teste de antioxidantes para melhor monitorar o conteúdo destes compostos após reprovação em teor ou produtos de degradação;
- Não sejam relacionadas a obrigação assumida em Termo de Compromisso – por exemplo, se no momento do registro foi aprovado termo de compromisso para inclusão posterior de teste de dissolução.

As mudanças que não se enquadram nesses critérios ainda podem ser implementadas imediatamente, mas devido à necessidade de monitoramento mais próximo elas devem ter protocolo individual, e não por HMP. Por isso, são do tipo 2.h.

#### 3.7.4 Qual a diferença entre as mudanças 2.b. e 2.i.?

As mudanças do tipo 2.b. são exclusões de testes **que não sejam considerados críticos** que cumpram com as seguintes condições:

- Não sejam decorrentes de eventos inesperados na produção que resultaram em resultados fora das especificações no controle de qualidade – por exemplo, exclusão do teste de dureza após reprovação no controle de qualidade;
- Não sejam decorrentes de resultados fora da especificação em estudo de estabilidade – por exemplo, exclusão de teste que teve reprovação em estudo de estabilidade;
- Não sejam relacionadas a obrigação assumida em Termo de Compromisso – por exemplo, exclusão de teste de dissolução quando foi assumido em Termo de Compromisso a realização desse teste.

As mudanças que não se enquadram nesses critérios têm um maior risco associado e requerem análise prévia, por isso são enquadradas como 2.i. e devem aguardar manifestação da ANVISA para implementação, independentemente de serem considerados testes críticos ou não.

Além dos critérios acima, o teste só pode ser excluído por implementação imediata se ele não for considerado crítico para a forma farmacêutica em questão.

De forma geral, são considerados críticos os testes de teor e aqueles relacionados a impurezas e produtos de degradação, para todas as formas farmacêuticas. Esses testes podem deixar de ser considerados críticos em algumas situações, como quando o atributo de qualidade é monitorado por dois testes e somente um deles for excluído (ex. exclusão do teste de teor por halo de inibição quando já há teste de teor por HPLC aprovado).

Além dos testes considerados críticos para todas as formas farmacêuticas, outros testes podem ser considerados críticos para algumas formas farmacêuticas específicas. Por exemplo, o teste de esterilidade é considerado crítico para qualquer forma farmacêutica que requeira esterilidade (como colírios e injetáveis); os testes descritos em monografia específica do produto também são, em geral, considerados

críticos; testes diretamente associados à biodisponibilidade (ex. dissolução, liberação in vitro) também são considerados críticos.

### 3.7.5 Quando a monografia do produto no compêndio oficial prevê a realização de vários testes e a empresa pretende fazer uma mudança entre os testes realizados, como proceder?

Inicialmente, deve se verificar se a monografia prevê a realização de todos os testes, ou se prevê a realização de algum(ns) teste(s) como alternativo(s) a outro(s).

Se a monografia prevê a realização de todos os testes, todos devem ser realizados e não se espera a exclusão de nenhum deles. Caso haja justificativa para tal, recomenda-se que a empresa faça a mudança pós-registro como exclusão crítica (2.i.) visto que será requerida uma análise criteriosa do caso concreto.

Se a monografia prevê a realização de algum(ns) teste(s) como alternativo(s) a outro(s), como por exemplo realizar os testes A e B OU o teste C, não é necessário protocolar mudança pós-registro para passar a realizar o teste C ao invés dos testes A e B, uma vez que a empresa já está cumprindo a monografia conforme aprovado.

### 3.7.6 Qual a diferença entre as mudanças 2.c. e 2.d.?

As mudanças do tipo 2.c. (Mudanças nos limites de especificação dentro de limites aprovados anteriormente) se aplicam aos casos em que qualquer resultado aceitável conforme condição aprovada também é aceitável conforme a condição proposta, bem como a qualquer mudança quando há adoção integral de limites compendiais. As mudanças 2.d. (Mudanças nos limites de especificação fora de limites aprovados anteriormente) se aplicam aos casos que não cumprem os critérios de 2.c. Para melhor ilustração, seguem alguns exemplos:

Condição aprovada	Condição proposta	Enquadramento	Observação
Comprimido branco a amarelado	Comprimido branco	2.c.	Qualquer comprimido branco seria adequado à condição aprovada e proposta; comprimidos amarelos ou levemente amarelos seriam reprovados pela condição proposta.
Líquido límpido a levemente turvo	Líquido límpido	2.c.	Qualquer líquido límpido seria adequado à condição aprovada e proposta; líquidos levemente turvos seriam reprovados pela condição proposta.
Comprimido branco	Comprimido branco a amarelado	2.d.	Qualquer comprimido branco seria adequado à condição

			aprovada e proposta; comprimidos amarelados seriam adequados somente à condição proposta.
Teor: 95%-105%	Teor: 95,0%-105,0%	2.c.	Resultados de 94,7% seriam arredondados para 95% conforme condição aprovada e considerados adequados; já pela condição proposta o resultado de 94,7% seria reprovado.
Teor: 95,0%-105,0%	Teor: 95%-105%	2.d.	Situação inversa à anterior.
Impureza A: 0,5% Impureza B: 0,5% Impurezas não especificadas: 0,2%	Impureza A: 0,5% Impureza B: 0,5% <b><u>Impureza C: 0,2%</u></b> Impurezas não especificadas: 0,2%	2.c. (desde que não seja necessária mudança de método para detectar impureza C)	Se a impureza C já era detectada pelo método anterior, ela já tinha o limite de 0,2% (como impureza não especificada) e por isso resultados acima de 0,2% para a impureza C já seriam considerados inadequados na condição aprovada.
Impureza A: 0,5% Impureza B: 0,5% Impurezas não especificadas: 0,2%	Impureza A: 0,5% Impureza B: 0,5% <b><u>Impureza C: 0,5%</u></b> Impurezas não especificadas: 0,2%	2.d.	Mesmo que a impureza C já fosse detectada na condição aprovada, ela seria reprovada (como impureza não específica) com resultados acima de 0,2%

Obs. Esses exemplos não estão considerando adoção integral de compêndio, visto que, se essa condição for cumprida, a mudança se enquadra como 2.c. independente da outra condição.

### 3.7.7 A mudança 2.c. se aplica também aos casos de adequação aos limites farmacopeicos, no caso de adoção integral da farmacopeia para determinado teste. Assim, se houver mudança de uma farmacopeia para outra ou de um método interno para um compendial, e a farmacopeia proposta tiver limite de aceitação menos restritivo, pode-se considerar a mudança como 2.c.?

A condição descrita só é cumprida se houver adoção integral do compêndio para determinado teste – ou seja, não somente os limites devem ser considerados, mas

também os métodos de análise. Só será possível o enquadramento como 2.c. se os limites de aceitação e os métodos de análise referentes a esse teste forem adotados, e não somente os limites de aceitação.

Essa mudança não se aplica para os testes de desempenho, como o teste de dissolução, uma vez que seria necessário comprovar o poder discriminativo do método o que inclui o critério de aceitação (quantidade do IFA dissolvido (Q) em um tempo específico). Nesse caso, a mudança deverá se enquadrar como mudança 2.f ou 2.g, dependendo do atendimento das condições de cada mudança.

### **3.7.8 Qualquer mudança de método cromatográfico dentro da faixa de aceitação dos ajustes previstos no capítulo 621 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 621 deste compêndio é considerada menor; para métodos descritos na Farmacopeia Europeia, uma mudança dentro da faixa de ajustes do capítulo 2.2.46 pode ser considerada menor; o mesmo vale para qualquer compêndio oficial aceito pela Anvisa. Ressalta-se que a classificação da mudança como menor não isenta a empresa de apresentar validação do método.

### **3.7.9 Se determinado teste era realizado somente no controle de qualidade e a empresa quer passar a realizá-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. ou 2.h. conforme o caso), desde que nenhum outro teste ou método seja alterado.

### **3.7.10 Quais mudanças em especificações e métodos de análise não precisam ser protocoladas como mudanças pós-registro?**

De acordo com o §13 do Art. 12 da RDC 73/2016 (em redação dada pela RDC 443/2020), mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do IFA e do medicamento que sejam **exclusivamente** decorrentes de atualizações de monografias do produto em farmacopeia que já era utilizada não são consideradas mudanças pós-registro, e por isso não precisam ser protocoladas como tal.

Por exemplo, se a empresa teve registro aprovado com método de análise conforme monografia do produto na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), a empresa deve seguir as atualizações deste compêndio nos prazos por ele estipulados. É responsabilidade da empresa detentora do registro assegurar que o método, ainda que compendial, é adequado para o seu produto, por isso cabe à empresa realizar as validações descritas na Resolução vigente e enviar esses documentos se solicitados pela ANVISA.

Além disso, não são consideradas mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos alterações editoriais que não impliquem em efetiva mudança no procedimento ou nos critérios de aceitação aplicados pela empresa. Também não precisam ser protocoladas mudanças referentes apenas ao versionamento das especificações ou dos métodos de análise.

Outro caso de mudança relacionada ao método de análise que não precisa ser protocolada como mudança pós-registro é a alteração na concentração de soluções-mães ou soluções intermediárias quando a concentração de trabalho final da solução-padrão e da solução amostra não forem modificadas. Entretanto, é necessário protocolar mudança pós-registro no caso de mudanças na forma de extração da amostra, incluindo a quantidade de solução de extração utilizada.

Ressalta-se que mesmo não sendo mudanças pós-registro, a empresa deve enviar em todo HMP as especificações e métodos de análise aprovados para o produto (o que significa a última versão e a última edição) em todos os HMP's, conforme Art. 29, inciso II da RDC 73/2016.

**3.7.11 De acordo com o §13 do Art. 12 da RDC 73/2016 (em redação dada pela RDC 443/2020), mudanças exclusivamente decorrentes de atualizações de monografias do produto em farmacopeia que já era utilizada não são consideradas mudanças pós-registro. Isso também se aplica a mudanças decorrentes de métodos gerais?**

Em geral, não, pois as mudanças em métodos gerais precisarão ser avaliadas especificamente para cada produto. Assim, como regra, mudanças decorrentes de alterações em métodos gerais de compêndios devem ser protocoladas como mudanças pós-registro 2.e., 2.f. ou 2.g.

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

Não. Para excipientes, quando a empresa permanecer seguindo o compêndio que já era utilizado antes, não será necessário protocolar a mudança de método individualmente nem em HMP.

**3.7.13 É necessário que todas as condições da mudança 2.e. sejam cumpridas para que o método seja considerado menor?**

Não. Conforme descrito nas condições, pelo menos UMA delas deve ser cumprida. Seguem abaixo alguns exemplos:

**Exemplo 1:** em um método interno validado, por HPLC e isocrático, propõe-se alterar o comprimento da coluna de 150mm para 250mm, mantendo sua composição química (C18) e mantendo a mesma fase móvel. A mudança é considerada menor porque cumpre com a condição 3.

**Exemplo 2:** em um método interno validado, por CG e por gradiente de temperatura, propõe-se alterar o comprimento da coluna de 20m para 30m, mantendo sua composição química (DB-1). A mudança não cumpre com a condição 1 porque o método é interno, não cumpre com a condição 3 porque o método já era cromatográfico e não cumpre com a condição 4 porque o método é por gradiente. Neste caso, a mudança não é considerada menor e pode ser considerada intermediária ou maior dependendo do caso.

**Exemplo 3:** em um método interno validado, por HPLC e isocrático, propõe-se alterar o solvente utilizado na fase móvel de acetonitrila para metanol, mantendo a composição química da coluna (C18). A mudança não cumpre com a condição 1 porque o método é interno, não cumpre com a condição 3 porque o método já era cromatográfico e não cumpre com a condição 4 porque o houve alteração na composição química da fase móvel. Neste caso, a mudança não é considerada menor e pode ser considerada intermediária ou maior dependendo do caso.

### 3.7.14 O que deve ser considerado para enquadrar as mudanças como intermediárias de método (2.f.)?

Para classificação das mudanças de método como intermediárias, primeiramente deve-se avaliar se as mudanças não se enquadram como menores (2.e.).

Caso elas não se enquadrem como menores, deve se levar em consideração os seguintes aspectos para classificar a mudança como 2.f.

- 1- Se as técnicas analíticas são semelhantes, ou seja, se as técnicas de separação e detecção são mantidas (ex. HPLC-UV ou DAD, CG-FID, espectrofotometria UV, titulação, etc.) – observa-se que HPLC-DAD e HPLC-UV são consideradas técnicas semelhantes já que ambas envolvem detecção por ultravioleta, e HPLC pode ser considerada uma técnica semelhante a UPLC. Mesmo que as técnicas não sejam consideradas semelhantes, esta condição pode ser considerada cumprida se a mudança for de um método qualitativo ou semiquantitativo para um método quantitativo, como de CCD semiquantitativo para HPLC quantitativo;
- 2- Se os critérios de aceitação para os parâmetros de validação do método aprovado também poderiam se aplicar ao proposto. Por exemplo, se o método aprovado foi validado com critério de precisão como 5%, o método proposto deve ter este critério, ou um critério mais restritivo; se o método aprovado tinha determinados critérios de adequação de sistema (por exemplo, Resolução), o método proposto também deve ter este critério, ou um critério mais restritivo. Caso algum critério não se aplicasse ao método aprovado ou ao proposto, a empresa deve discorrer sobre isso no PATE.
- 3- O método proposto é equivalente ou melhor que o aprovado – esta condição está muito ligada à condição 2, mas além disso o método proposto deve apresentar resultados igualmente ou mais confiáveis. Isso pode ser demonstrado, em geral, com uma análise global da validação analítica – se o método proposto foi igualmente preciso, exato e seletivo em relação ao método aprovado. Por exemplo, um método para monitoramento de impurezas que tem menor poder de separação que o aprovado pode ser considerado “menos seletivo” e a princípio não poderia ser considerado melhor ou equivalente.
- 4- Os resultados obtidos com o método proposto são equivalentes aos obtidos com o método aprovado: essa condição pode ser demonstrada avaliando os resultados de precisão e exatidão dos dois métodos. Em geral, não se espera uma avaliação estatística mais elaborada.
- 5- A mudança não resulta em aprovação de lotes que seriam reprovados pelo método anterior. Essa condição pode não ser cumprida, por exemplo, quando se aumenta a velocidade de rotação ou se inclui tensoativo em métodos de dissolução, visto que essas situações podem tornar o método de dissolução menos discriminativo. Outra possibilidade de não cumprir essa

condição, que está também ligada a outras condições, é a menor seletividade do método aprovado em relação ao proposto devido a mudança de gradiente causando uma possível coeluição.

- 6- A mudança não requer dados toxicológicos, tais como dados de qualificação de impurezas.

Mudanças que envolvam um maior detalhamento o método (por exemplo, tempo de extração, tempo de estabilidade da amostra, tipo de filtro utilizado etc.) tendem a cumprir essas condições e se enquadrar como 2.f.

Observa-se ainda que a mudança pode se enquadrar como 2.f., independente das condições descritas acima, se o método proposto estiver descrito em monografia de compêndio oficial reconhecido pela ANVISA e se atendidas as condições para essa mudança, por exemplo, o método não pode ser inferior ou apresentar menor poder discriminativo.

Ainda, a mudança 2.f. não se aplicará a métodos biológicos, imunológicos ou imunoquímicos, tais como ELISA, imuno-histoquímica e métodos que envolvam uso de animais; porém, ela pode se aplicar a métodos microbiológicos desde que cumpridas as condições previamente descritas.

Por fim, a mudança 2.f. não se aplica a métodos multivariados, isto é, métodos que envolvam análise estatística complexa tais como os de liberação paramétrica.

Quando a mudança de método não se enquadrar em 2.e. nem em 2.f., ela deve ser protocolada como 2.g. e aguardar análise e aprovação.

### **3.7.15 Uma adoção de método alternativo previsto em farmacopeia reconhecida pela ANVISA (por exemplo, método microbiológico) pode ser enquadrada como 2.f.?**

A avaliação de enquadramento como mudança 2.f. neste caso deve ser realizada conforme o caso concreto, verificando se as condições sejam cumpridas, porém a mudança não deve ser enquadrada como 2.f. somente por este motivo, uma vez que o enquadramento depende de descrição em monografia, e não em métodos gerais.

### **3.7.16 Como deve ser enquadrada uma exclusão de parâmetro de adequação do sistema que não tenha importância para o método (como o valor de k)?**

Esta mudança pode ser enquadrada como 2.f. dependendo da argumentação e dos dados que a detentora do registro tiver para demonstrar que o parâmetro de adequação do sistema não é importante, visto que isso é necessário para enquadrar a mudança como intermediária.

A demonstração de que o parâmetro não é importante pode se dar, por exemplo, demonstrando que outro parâmetro já utilizado monitora melhor o desempenho do método, ou que independente do valor desse parâmetro o método gera resultados equivalentes.

Caso a empresa não tenha dados para demonstrar que o parâmetro de adequação não é importante a exclusão deve ser protocolada como 2.g.

### **3.7.17 Qual mudança deve ser considerada para exclusão de um teste somente no estudo de estabilidade, quando este teste for mantido no controle de qualidade?**

Deve ser considerada mudança 2.b. ou 2.i., conforme o caso.

### **3.7.18 Como deve ser peticionada uma exclusão de método alternativo?**

Deve ser considerada mudança 2.b. ou 2.i., conforme o caso.

### **3.7.19 Como deve ser peticionada uma inclusão de método alternativo?**

Esta mudança deve ser considerada 2.e. (Mudanças menores de métodos analíticos), 2.f. (Mudanças intermediárias de métodos analíticos) ou 2.g. (Mudanças maiores de métodos analíticos) conforme o caso. Deve ficar claro na descrição da mudança que se refere a um método alternativo, ou seja, que ambos os métodos (aprovado e proposto) poderão ser usados alternadamente.

Cabe ressaltar que, nesse caso, as mudanças 2.a e 2.h não são aplicáveis, tendo em vista que, para métodos alternativos, ora o produto será avaliado por um método, ora será avaliado por outro. Portanto, entende-se que o risco se assemelha a uma alteração de método analítico.

### **3.7.20 A exclusão do ensaio de metais pesados devido à exclusão do capítulo 231 da USP pode ser de implementação imediata?**

Inicialmente, ressalta-se que a exclusão do capítulo 231 da USP se deu em conjunto com a inclusão dos capítulos 232 e 233, para alinhamento internacional do guia Q3D do ICH. Portanto, a exclusão deste capítulo geral com efeito a partir de janeiro de 2018 implica na adoção concomitante dos capítulos 232 e 233.

Desta forma, caso a empresa opte por excluir o ensaio de metais pesados, será necessário também incluir todos os testes e avaliações previstos nos capítulos correspondentes de “elemental impurities”.

Até o momento, o guia Q3D do ICH não foi adotado pela Anvisa. Desta forma, no momento não é obrigatória a adoção deste guia para medicamentos registrados no Brasil. Portanto, uma das três opções abaixo pode ser seguida:

1- Substituição do ensaio de metais pesados pelo ensaio e demais avaliações associadas a impurezas elementares, previstos nos capítulos <232> e <233> da USP (ou das farmacopeias Japonesa ou Europeia, que também estão harmonizadas) e do guia Q3D do ICH;

2 - Exclusão do teste de metais pesados após avaliações associadas a impurezas elementares, previstos nos capítulos <232> e <233> da USP (ou das farmacopeias Japonesa ou Europeia, que também estão harmonizadas) e do guia Q3D do ICH;

3- Substituição da referência de metais pesados para a Farmacopeia Brasileira, que terá a revisão deste capítulo discutida em Consulta Pública em conformidade com as Boas Práticas Regulatórias e implementada em momento oportuno.

Ressaltamos que, na primeira opção, é imprescindível que a exclusão do ensaio de metais pesados esteja vinculada à adoção dos outros guias e capítulos, não sendo considerada adequada a simples exclusão ou a adoção parcial dos demais documentos.

Ainda quanto à primeira opção, informamos que se ela for aplicada ao IFA ou ao produto acabado, ela configura uma mudança intermediária de método (2.f.), caso seja uma atualização para adequação a compêndio. Na segunda opção, se esta for aplicada ao IFA ou produto acabado, ela configura uma exclusão não crítica de testes e métodos

(2.b) .Se a substituição ou exclusão for realizada na análise de excipientes, aplica-se a mudança 3.a.Quanto à terceira opção, sendo ela apenas uma mudança de referência que não implica em mudança de método, ela não é considerada mudança pós-registro.

Ainda quanto à primeira opção, informamos que se ela for aplicada ao IFA ou ao produto acabado, ela configura uma mudança intermediária de método (2.f.), caso seja uma atualização para adequação a compêndio. Se a substituição for realizada na análise de excipientes, aplica-se a mudança 3.a.

Quanto à segunda opção, sendo ela apenas uma mudança de referência que não implica em mudança de método, ela não é considerada mudança pós-registro.

### **3.7.21 Qual deve ser o procedimento caso a Farmacopeia Brasileira também realize alteração em seu capítulo de metais pesados para adequação ao guia ICH Q3D?**

Quando esta situação ocorrer, caso a empresa já tenha a Farmacopeia Brasileira como referência, ela estará obrigada a realizar a mudança do teste ou a exclusão por avaliação de risco conforme prazos definidos pela própria Farmacopeia, nesse caso sem necessidade de protocolar mudança pós-registro, conforme Art. 12, §13º da RDC 73/2016.

O protocolo de mudança pós-registro deverá ocorrer apenas caso a empresa deixe de seguir a Farmacopeia Brasileira (ex. caso ela mantenha o teste conforme realizado anteriormente), nesse caso se tratando de uma mudança maior de método (2.g.) por ser uma técnica diferente da compendial.

Importante ressaltar também que, caso a empresa já seguisse outro compêndio oficial reconhecido pela ANVISA, ela já teria implementado o guia ICH Q3D (vide pergunta anterior), e nenhuma ação seria necessária nesse caso. Porém, a partir do momento que esta mudança ocorrer também na Farmacopeia Brasileira, todas as empresas com medicamentos registrados no Brasil passarão a ter obrigação de adotar o mesmo teste e a mesma avaliação de risco nos prazos definidos pela Farmacopeia.

### **3.7.22 Qual procedimento deve ser adotado no caso de uma Farmacopeia realizar uma mudança de monografia ou capítulo geral para fins de harmonização a outra Farmacopeia?**

Caso a Farmacopeia que está mudando já seja adotada pela empresa, essa mudança não é considerada mudança pós-registro e deve ser implementada nos prazos de vigência dados pelos referidos compêndios, conforme Art. 12, §13º da RDC 73/2016.Por exemplo, hipoteticamente caso a Farmacopeia Brasileira realize uma alteração no capítulo geral de uniformidade de conteúdo para harmonização com outros compêndios, as empresas que adotam os critérios de uniformidade de conteúdo da Farmacopeia Brasileira ficarão obrigadas a realizar as mudanças nos prazos definidos pela Farmacopeia, sem necessidade de protocolar mudança pós-registro.

### **3.7.23 Como deve ser enquadrada a mudança de método de tamanho de partícula de microscopia para difração a laser?**

Esta mudança não cumpre os requisitos de mudança menor de método e deve ser protocolada como mudança intermediária (2.f.) ou maior (2.g.) conforme o caso.

Esta resposta se aplica somente para mudanças de método do tamanho de partícula. Para mudanças de especificação de tamanho de partícula, deve se avaliar se não houve mudança de processo de produção do IFA (ex. inclusão / exclusão de etapa de micronização ou compactação), e se for o caso esta mudança deve ser protocolada em paralelo.

**3.7.24 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.

**3.7.25 Para um método de excipiente que siga por completo o determinado em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, e, adicionalmente a empresa decidir pela inclusão de novos testes que estejam presentes em outro compêndio oficial (monografia ou capítulo geral), é necessário elaborar PATE e informar em HMP?**

Esta mudança configura mudança no controle de qualidade do excipiente e deve ser tratada como mudança 3.a.

**3.7.26 Para mudanças do tipo 3, nas quais é necessário o envio de laudos analíticos de Controle de qualidade da condição proposta, é permitido a apresentação de laudos analíticos de lotes já disponíveis na empresa ou é obrigatório que o laudo seja da próxima entrada do material no Controle de Qualidade?**

Não há previsão na norma de que o laudo seja necessariamente da próxima entrada do material, portanto, é permitido apresentar laudo de análise de materiais já disponíveis conforme as condições analíticas aprovadas e propostas, desde que o lote esteja dentro de seu prazo de validade.

**3.7.27 Sobre os laudos de análise e resultados de análise relacionados a mudanças do tipo 2 e 3, é obrigatório que os laudos apresentados sejam do mesmo lote?**

Essa necessidade não está prevista na norma, portanto não é obrigatório que o mesmo lote seja analisado pelas duas condições.

**3.7.28 Quais as expectativas quanto ao documento 5 (Dados de avaliação de risco demonstrando que a inclusão ou a exclusão de teste ou método não é crítica)? É necessária uma avaliação formal (FMEA, por exemplo), ou um racional técnico?**

De forma geral um racional técnico atenderia às expectativas, sem necessidade de uma avaliação formal de risco, desde que o racional deixe claro o baixo risco

relacionado à exclusão. Pode-se abordar, por exemplo, como outros testes são suficientes para atestar a qualidade do produto ou como o teste não traz informações relevantes.

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

#### 3.8.1 Em qual mudança se enquadra a exclusão de marcação com tinta?

A exclusão de marcação com tinta se enquadra no item 4.c. Entende-se que, de fato, algumas provas requeridas para a mudança podem não ser aplicáveis nesse caso. Portanto, a empresa pode justificar sua ausência com base no artigo 13.

#### 3.8.2 Para algumas mudanças do tipo 4 (como 4.a, 4.b, 4.c e 4.d), haverá necessariamente mudança na especificação de aspecto do produto acabado. Nesse caso, é necessário protocolo de mudança do tipo 2 de forma paralela?

Nesses casos, não há necessidade de protocolo de mudança de especificação para o teste de aspecto, tendo em vista se tratar de alteração inerente à mudança do tipo 4. A empresa deve apenas informar a mudança de especificação em questão.

#### 3.8.3 Em qual mudança se enquadra a alteração de composição da tinta usada para marcação de comprimidos/cápsulas?

Neste caso, se aplicaria mudança 4.c, pois configuraria uma alteração na impressão.

#### 3.8.4 A mudança de fornecedor de excipiente se enquadra como alguma mudança pós-registro?

Se não houver mudança na especificação ou nos métodos de análise do fabricante do medicamento, a mudança de fornecedor do excipiente por si só não configura alteração pós-registro.

#### 3.8.5 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
<b>Efeito aditivo da alteração dos excipientes</b>		Moderada	<b>719,000</b>		<b>719,000</b>		<b>0,00%</b>	<b>8,90%</b>	

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 este 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, trata-se uma mudança maior de excipientes como disposto no item 4k da RDC 73/2016, visto que:

- 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.

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

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

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

### **3.8.7 Entende-se por faixa do peso da forma farmacêutica a especificação de peso médio?**

Sim.

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

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

### **3.8.9 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 inclui a marcação. Isso poderia acarretar confusão em relação à verdadeira natureza, procedência e qualidade do produto pelo usuário. Por este motivo, as mudanças do tipo 4 (com exceção da 4.n.) são todas do tipo “alteração”, “mudança” ou “substituição”. Desta forma, caso exista mais de um local de fabricação, qualquer mudança do tipo 4 (exceto a 4.n.) necessariamente se aplica a todos os locais.

### **3.8.10 Para mudança menor de excipiente em formas farmacêuticas sólidas (4.j.), é permitido que a mudança cause alteração do peso médio do produto?**

Sim, desde que não haja nenhuma outra mudança nas suas especificações e nas suas características de desempenho, e que as demais condições para mudança 4.j. sejam cumpridas, como permanecer dentro da faixa originalmente especificada. É importante ressaltar que quando houver mudança no peso médio do produto, haverá mudança na % p/p de todos os componentes, mesmo aqueles que tem sua quantidade inalterada. Assim, o efeito aditivo das alterações provavelmente será mais alto do que quando não há mudança no peso médio.

Por exemplo, em um comprimido de 100mg, se forem acrescentados 5mg de diluente, o novo peso médio será 105mg. Embora a mudança no diluente esteja dentro do limite de 5,0%, dificilmente o efeito aditivo das alterações estará dentro deste limite, pois cada um dos componentes terá mudanças na %p/p que deverão ser adicionadas.

### **3.8.11 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 dever ser feita em módulo e não inclui a alteração no diluente nos termos do item 2c do mesmo anexo.

### **3.8.12 De acordo com a RDC 73/2016, para formas farmacêuticas em solução, podemos enquadrar uma mudança como alteração menor de excipiente se o componente variar em $\pm 10\%$ da sua quantidade no produto. Dessa forma, se a quantidade de um excipiente na fórmula aprovada é 3 mg/mL, a quantidade máxima que poderia ser adicionada ou retirada para que a mudança seja enquadrada como alteração menor seria 0,3 mg/mL. O entendimento está correto?**

Sim, o entendimento está correto.

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

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

Para os casos em que as especificações e métodos de análise dos excipientes foram alterados (ex. inclusão de testes, alargamento ou estreitamento de faixa, etc.) a mudança a ser protocolada é a mudança 3.a. Para os casos em que um tipo diferente de excipiente vai ser utilizado (por exemplo, mudança de celulose tipo 101 para tipo 102, ou lactose monoidratada para lactose anidra, ou ainda lactose de diferentes especificações), mesmo que os excipientes tenham o mesmo número de DCB, a mudança deverá ser protocolada como uma mudança maior de excipientes, e seu enquadramento será determinado conforme cálculos do Anexo III. A necessidade de apresentar estudo de bioequivalência dependerá da avaliação feita pela empresa da situação como um todo, dada a possibilidade da mudança alterar a biodisponibilidade do produto e considerando todos os riscos envolvidos. Caso a empresa entenda que o estudo não é necessário, a mesma deverá apresentar justificativa aplicável, embasada cientificamente, e se necessário, acrescida de provas adicionais, nos termos dos artigos art. 13 e 14 da RDC 73/2016.

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

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

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

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

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

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

#### **3.8.17 Sobre as mudanças relacionadas a cor e sabor 4.m e 4.n: para um produto registrado uma mudança de cor e sabor deve ser enquadrada como mudança 4.m e o número de registro continua o**

**mesmo? O nome comercial continua o mesmo e será atualizado quanto a descrição de cor/sabor? Para registrar um novo sabor seria uma mudança 4.n? O registro do outro sabor é mantido?**

As mudanças 4.m. não geram um novo número de registro. Um exemplo de mudança do tipo 4.m. seria a alteração na quantidade de essência de morango adicionada ao produto.

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

**3.8.18 O documento 13 solicita "Dados que demonstrem a equivalência entre especificações e as características de desempenho do medicamento aprovado e do medicamento proposto, tanto do comprimido inteiro quanto partido". O que deve ser apresentado para cumprir este item?**

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

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

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

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

Quanto ao estudo de estabilidade em uso (comprimidos partidos), a empresa deverá desenhar o estudo observando a simulação de uso conforme o caso mais crítico descrito na posologia e nos cuidados de conservação do produto, com avaliação de 3 lotes, pelo menos nos tempos inicial e final dos estudos de estabilidade acelerado e de longa duração. Caso o estudo de longa duração não esteja finalizado quando da submissão ou no momento de análise, a empresa deverá apresentar os resultados referentes ao último tempo de estabilidade disponível. As informações sobre os

cuidados de conservação dos comprimidos partidos, suportadas pelo estudo realizado, devem ser incluídas na bula, em linha com o inciso II, § 1º do artigo 14 da Resolução - RDC 47/2009. Outras referências que podem ser consultadas:

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

### **3.8.19 No item 4, F e H (mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas em solução e semissólidos respectivamente) documento 17. "Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação." Por que esses documentos são requisitados, considerando que não houve mudança no sistema conservante?**

Ainda que estes itens da resolução não permitam alterações de excipientes com função conservante, é considerado que algumas modificações na formulação podem impactar no sistema conservante, por exemplo, nas situações em que seja alterada a osmolaridade ou a força iônica da solução. Portanto, é esperado que seja apresentada uma discussão acerca do impacto que a mudança na formulação provoca no sistema conservante e ou antioxidante, cabendo também justificativa embasada para a sua ausência nos termos do artigo art. 13 da RDC 73/2016.

### **3.8.20 Quais as expectativas da Anvisa quanto à avaliação do sistema antioxidante, prevista no documento 17?**

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

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

Quando a mudança não ocorrer em excipiente com função antioxidante, deve ser discutido se não há impacto indireto no sistema antioxidante, como pode ocorrer,

por exemplo, no caso de mudanças em excipientes que contêm peróxidos como impurezas.

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

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

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

Por isso, a única opção razoável do ponto de vista técnico-científico é que as suspensões sejam enquadradas como formas farmacêuticas sujeitas a mudança do tipo 4.l. e que o estudo de bioequivalência seja previsto em casos gerais, podendo a sua ausência ser justificada tecnicamente com base no Parágrafo único do art. 13. Essa justificativa deve englobar os aspectos do produto, a magnitude da mudança e os possíveis efeitos do excipiente que está sendo alterado na biodisponibilidade do produto.

### **3.8.22 Dentre todos os documentos necessários para o protocolo da mudança 4k, deve-se apresentar uma discussão sobre a escolha do excipiente e dados de compatibilidade entre os componentes do medicamento, os novos excipientes e a embalagem. Quando o medicamento possui 3 concentrações, proporcionais e que cumprem com os requisitos da RDC 37/2011, é possível conduzir o estudo de compatibilidade ativo-excipiente apenas com a maior concentração?**

A empresa deve avaliar a possibilidade de aplicar os dados da validação de uma concentração para as demais com base no caso concreto, considerando as diferenças entre as formulações, concentrações e os impactos no processo produtivo. A proporcionalidade nos termos da RDC 37/2011 não é, por si só, argumento suficiente para assegurar isso. No caso de concentrações exatamente proporcionais (isto é, com exatamente a mesma composição qualitativa e a mesma relação fármaco/excipiente para todos os excipientes), recomenda-se que a empresa avalie o impacto dos diferentes tamanhos de comprimido ou enchimento de cápsula no processo, e se a maior concentração for considerada a mais crítica, que a empresa envie racional técnico e apresente ao estudo apenas desta concentração.

### **3.8.23 Quando existe mais de um fabricante de IFA aprovado, com a mesma rota de síntese, o estudo de compatibilidade pode ser realizado com apenas um fabricante?**

Além de apresentarem a mesma rota de síntese, se for demonstrado que os IFA fabricados pelos dois fabricantes têm as mesmas propriedades físico-químicas e que suas propriedades físicas (ex. tamanho de partículas) são comparáveis, a empresa poderá apresentar este racional como justificativa e realizar o estudo de compatibilidade considerando somente um dos fabricantes.

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

### **3.9.1 Entre os documentos da mudança 5.c. (inclusão ou substituição de local de embalagem primária) consta o relatório sumário de validação do processo (documento 7). Quais as expectativas da Anvisa caso somente o local de embalagem primária tenha sido modificado?**

Neste caso, deve ser enviado o relatório sumário de validação somente referente à parte que foi modificada, ou seja, à embalagem primária.

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

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

### **3.9.3 O que deve ser considerada uma mudança e local de fabricação sem alteração de endereço?**

Uma mudança de local de fabricação sem alteração de endereço ocorre quando se altera completamente o edifício em que a fabricação ocorre, demandando inclusive nova inspeção pela Vigilância Sanitária.

Neste sentido, **não são** consideradas mudanças de local de fabricação, por exemplo, as inclusões de linhas paralelas de produção, as mudanças das salas em que os equipamentos estão e outras mudanças que não demandem nova inspeção da Vigilância Sanitária. Portanto, são incluídas nesses casos mudanças que não ensejem nova inspeção (por avaliação da área de inspeção).

Nesses casos, recomendamos apenas que a mudança seja informada no HMP do produto, de forma suplementar.

Embora não sejam consideradas mudanças de local de fabricação, essas alterações devem ser devidamente registradas conforme procedimento de Controle de Mudanças da empresa, e devem ser devidamente autorizadas pela Garantia da Qualidade, seguindo os requisitos pertinentes de Boas Práticas de Fabricação, inclusive no que concerne à validação de processo e qualificação de equipamentos na nova linha. Além disso, se a mudança envolver outros tipos de alteração (por exemplo, mudança de equipamento ou de processo de produção), a mudança correspondente deve ser protocolada, ainda que não seja de local de fabricação.

#### **3.9.4 No caso de alterações/inclusões de local de fabricação de produto acabado (fabricação completa) é necessário protocolar também inclusão de local de embalagem primária (concomitante: emb. secundária) e local de controle de qualidade?**

Não, pois a mudança de local de fabricação pode se referir à totalidade do processo, que inclui a embalagem.

#### **3.9.5 Caso a empresa realize a inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional (5.d.) para todo o processo produtivo, a empresa estaria autorizada a realizar determinadas etapas de fabricação no local anteriormente aprovado e finalizar o processo no local aprovado após implementação desta mudança?**

Não. Se as provas apresentadas consideraram o processo produtivo completo no novo local, e a situação já aprovada consistia no processo produtivo completo no local anterior, não é possível considerar aprovada a realização de etapas de fabricação em locais diferentes. Para que isso seja pleiteado, deve ser protocolada nova alteração pós-registro, de inclusão de local de etapa de fabricação, que também poderá ser considerada mudança 5.d. se cumprir as condições desta mudança.

#### **3.9.6 A mudança 5.h. (local de controle de qualidade) se aplica somente ao controle de qualidade realizado pelo fabricante ou também pelo importador?**

Conforme descrito nas condições desta mudança, ela se refere ao controle de qualidade para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do medicamento. No caso de medicamentos importados, o responsável pela liberação do lote é o importador, e conforme a [RDC 670/2022](#), o laboratório próprio do importador é responsável pela realização de ensaios completos de controle de qualidade, sendo permitida a contratação de serviços de terceiros somente para os casos previstos em norma específica. Portanto, nesses casos, a mudança 5.h. também se aplicará ao importador. Além disso, se houver alteração de local de realização de estudo de estabilidade (seja este local do fabricante, do importador ou de um terceiro), esta mudança também é do tipo 5.h.

#### **3.9.7 A mudança 5.h. (local de controle de qualidade) se aplica somente ao medicamento, ou também ao IFA e aos excipientes?**

Esta mudança se aplica somente ao medicamento, conforme descrito em suas condições. No caso de alteração de local de controle de qualidade do IFA, orientamos que a empresa informe a mudança como informação suplementar em HMP.

### **3.9.8 Como deve ser tratada a inclusão ou alteração de local de controle de qualidade sem alteração de endereço?**

Esta mudança não é considerada alteração pós-registro nos termos da RDC 73/2016. Ressalta-se a necessidade de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e da norma vigente de validação analítica, principalmente no que se refere à comprovação da adequabilidade do método no local em que ele é realizado.

### **3.9.9 A mudança 5.h. (local de controle de qualidade) se aplica ao controle de qualidade de embalagens?**

Não. Esta mudança se aplica somente ao controle de qualidade do medicamento.

### **3.9.10 Como a empresa deve proceder em caso de alteração de local de fabricação de diluente?**

Esta alteração está prevista na mudança do tipo 7.j. e deve ser tratada conforme descrito neste item. Ressaltamos que, conforme documento 17 desta mudança serão necessários todos os documentos requisitados para alteração de local de fabricação (mudança do tipo 5) referindo-se ao diluente.

### **3.9.11 O documento 3 (cópia do CBPF) se refere ao local de fabricação atual ou ao proposto?**

Refere-se ao local de fabricação proposto.

### **3.9.12 Para os casos em que é solicitado o CBPF (documento 3), considera-se que ele deve estar válido para deferimento da petição?**

Sim. Para as petições que aguardam análise e aprovação, será requerido que o CBPF esteja válido no momento do deferimento da petição. Caso o CBPF estivesse válido no momento da submissão e sua validade expire durante a análise, será solicitado o envio de CBPF válido, ou ao menos, será verificado se novo CBPF foi publicado.

Destaca-se que um eventual cancelamento do CBPF por motivo de não conformidade poderá acarretar também no indeferimento da petição, a depender do caso.

Para petições de implementação imediata, é necessário que o CBPF esteja válido no momento da submissão.

### **3.9.13 Quanto ao documento 14 para a mudança 5.h., quando se tratar de alteração de local de controle de qualidade para importadora localizada no Brasil, qual documento deve ser apresentada?**

Se a empresa se tratar exclusivamente de importadora, sem nenhuma atividade de fabricação, a empresa não terá disponível o CBPF para ser apresentado. Neste caso, a empresa deverá justificar essa situação e apresentar documento que comprove que a importadora está apta a realizar as análises de controle de qualidade e siga as boas práticas de fabricação ou boas práticas de fabricação no que se refere ao controle de qualidade.

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

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

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

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

Essa alteração não se enquadra como mudança pós-registro.

**3.10.2 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.

A priori, algumas etapas do processo já são consideradas de relevância muito maior, e entende-se ser improvável comprovar que não são etapas críticas, tais como:

- Etapa de revestimento, quando este tem influência direta na liberação (ex. revestimento para liberação prolongada ou gastrorresistente);
- Etapas do processo que estejam diretamente relacionadas ao sistema de liberação modificada, como a formação dos microgrânulos gastrorresistentes para preenchimento de cápsulas ou adição e mistura do excipiente responsável pelo controle de liberação;
- Etapa de liofilização;
- Etapa de esterilização;
- Formação da emulsão, suspensão, coloide ou gel.

Além disso, a criticidade do processo de produção também está relacionada à complexidade da forma farmacêutica. Formas farmacêuticas simples, tais como soluções orais ou de uso tópico, tendem a ter menos etapas críticas, sendo até mesmo possível a ausência de etapa crítica no processo como um todo.

Para formas farmacêuticas de complexidade média, tais como comprimidos, cápsulas, suspensões orais, cremes e pomadas, em geral se espera que o processo tenha pelo menos uma etapa crítica, que é a principal responsável pela qualidade do produto. Além disso, nesses casos deve-se considerar o tipo de processo envolvido (ex. granulação por via seca, úmida ou compressão direta; mistura do conteúdo das cápsulas; formação *in loco* do creme ou pomada ou utilização de base pronta) e a quantidade de controles aplicados na etapa. É possível que processos envolvendo essas formas farmacêuticas não tenham nenhuma etapa crítica, porém é necessário um racional mais elaborado, principalmente para etapas mais relevantes, como mistura, granulação, revestimento (especialmente se funcional) e formação da emulsão.

Para formas farmacêuticas de alta complexidade, tais como adesivos transdérmicos, inalatórios, emulsões ou suspensões injetáveis, nanoemulsões, entre outras, é tido como certo que haverá no mínimo uma etapa crítica do processo, além de ser altamente provável a necessidade de mais de uma etapa crítica. Seriam necessários muitos dados históricos ou controles bastante extensos para considerar que não há etapas críticas, e as etapas que caracterizam essas formas farmacêuticas, tais como preenchimento do adesivo, enchimento do dispositivo de inalação, formação da suspensão / emulsão / nanoemulsão devem ser consideradas críticas.

Para formas farmacêuticas estéreis, a etapa de esterilização e todos os seus parâmetros são considerados críticos.

### **3.10.3 Como deve ser classificada a mudança de especificações ou métodos de controle em processo?**

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

### **3.10.4 Como deve ser tratada a exclusão de testes de controle em processo?**

Se o teste excluído tem o resultado descrito no laudo de controle de qualidade do produto acabado, então deve ser considerada uma mudança do tipo 2.b. Caso contrário, esta mudança não configura alteração pós-registro, devendo ser informado em HMP como informação suplementar. Ressalta-se que a empresa deve seguir as normas e recomendações aplicáveis no tocante às boas práticas de fabricação.

### **3.10.5 A mudança de equipamentos para medicamentos estéreis sempre será considerada como maior (6.e)?**

Não. Conforme a RDC 73/2016, a classificação da mudança como menor de equipamento (6.d.) ou maior de equipamento (6.e.) vai depender se a etapa na qual este equipamento está envolvido é considerada crítica ou não e se faz parte de etapa de esterilização ou não. Se o equipamento está dentro do processamento asséptico, a mudança é, a princípio, considerada maior; porém, se o equipamento está fora do

processamento asséptico ou se a esterilização do produto é por meio de esterilização terminal (e essa etapa não foi alterada) a mudança poderá ser considerada menor se cumprir com o restante dos critérios estabelecidos na norma para mudança menor.

### **3.10.6 Como deve ser classificada a mudança em parâmetros na etapa de embalagem primária de medicamentos não estéreis?**

Mudanças em parâmetros como a velocidade da envasadora ou da emblistadeira, por exemplo, não são consideradas mudanças pós-registro e podem ser informadas por informação suplementar em HMP. Mudanças que possam ter algum impacto na permeabilidade do sistema de embalagem e, conseqüentemente, na estabilidade do medicamento, devem ser consideradas mudança menor de processo de produção (6.a.). É importante ressaltar que os parâmetros devem estar conforme a validação de processo.

### **3.10.7 A mudança da malha de filtração de uma solução oral utilizada na envasadora de 5 micras para 80 micras, implica em alguma ação pós-registro?**

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

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

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

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

### **3.10.9 Como deve ser tratada a inclusão ou alteração de equipamentos idênticos no processo produtivo de um medicamento (ou seja, que apresentam o mesmo desenho, capacidade e princípio de funcionamento)?**

Neste caso, a inclusão ou alteração de equipamento idêntico, ou seja, que apresenta mesmo desenho, mesma capacidade, mesmo princípio de funcionamento com este novo TAG deve ser informada em HMP como informação suplementar. Não será necessário nenhum documento ou prova adicional para esta inclusão de equipamento. Se uma eventual mudança de modelo, ou mesmo de marca, mantém os parâmetros de desenho, capacidade e princípio de funcionamento, então, para fins de registro, os equipamentos são considerados idênticos.

### **3.10.10 Como deve ser tratada a mudança de TAG de equipamentos já utilizados na produção do medicamento e já aprovados no processo de registro?**

Esta mudança deve ser informada em HMP como informação suplementar.

**3.10.11 Como será tratada a exclusão de um equipamento, quando existe mais de um equipamento aprovado na mesma etapa do processo? Por exemplo, se o processo está aprovado prevendo o uso de 4 compressoras e uma delas será excluída por falta de uso.**

Se existem vários equipamentos aprovados para a mesma etapa do processo, deixar de utilizar um deles não constitui alteração pós-registro. Esta mudança pode ser informada como informação suplementar no Histórico de Mudanças do Produto – HMP. Se não há outro equipamento já aprovado na mesma etapa do processo, esta mudança poderá se enquadrar como do tipo 6.d. ou 6.e., dependendo do caso, ou informação suplementar no caso da pergunta 3.10.163.

**3.10.12 Quanto à capacidade do equipamento, é comum que no manual seja dada uma capacidade nominal, porém na prática a capacidade seja diferente. Qual capacidade deverá ser informada neste caso?**

Deve-se informar a capacidade do equipamento da forma que ela é informada pelo fabricante do equipamento, ou seja, a capacidade nominal. Entretanto, é importante que a empresa apresente esses dados de forma que seja possível correlacionar capacidade do equipamento e tamanho de lote. Por exemplo, se a capacidade nominal do equipamento está em litros e o tamanho do lote é descrito em quilos, a empresa deve considerar a densidade do produto para demonstrar que a capacidade está sendo cumprida.

**3.10.13 Para equipamentos com capacidade variável, nos quais não existe um valor fixo de capacidade, mas uma velocidade operacional, tais como compressoras e emblistadeiras, como deve ser informada a capacidade?**

Os equipamentos com velocidade variável, tais como compressoras e emblistadeiras, podem ter a capacidade descrita como variável, considerando a possibilidade de ajuste de velocidade. É importante ressaltar que a velocidade utilizada deve ser validada na validação de processo.

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

O envase de injetáveis é uma etapa crítica do processo de produção dessa forma farmacêutica, principalmente em processos assépticos. O anexo I é taxativo quando enquadra as alterações do processo de embalagem primária de estéreis como 6.e. Mudanças que envolvam apenas a rotulagem de produtos estéreis não são consideradas pós-registro, por não terem impacto no produto.

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

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

**3.10.16 Como é enquadrada a mudança em um recipiente móvel utilizado apenas para armazenamento temporário e transporte de intermediários de produção dentro da planta fabril?**

Esta alteração não configura mudança pós-registro e pode ser informada como informação suplementar no HMP.

**3.10.17 É possível termos um enquadramento de mudança menor de processo de produção quando temos uma etapa crítica, mas o parâmetro a ser alterado não é crítico para esta etapa?**

De acordo com a RDC 73/2016, a mudança menor de produção se refere a parâmetros não críticos e etapas não críticas do processo. Já a mudança maior de produção se refere a parâmetros críticos e etapas críticas. Para parâmetros não críticos em etapas críticas, a princípio a mudança não estaria enquadrada em nenhuma dessas situações. Neste caso, com base no art. 11 da RDC 73/2016, esta mudança será enquadrada conforme o caso concreto. Recomenda-se que, caso a empresa faça uma análise de risco e verifique que o risco geral para o processo é baixo, a mudança seja protocolada como menor. A Anvisa fará a avaliação do enquadramento no momento em que a mudança estiver sendo analisada.

**3.10.18 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
<b>Diminuição de tamanho</b>			
Qualquer situação	6.f.	Não	6.f.
<b>Aumento em até 10 vezes</b>			
<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	6.g.	Sim	6.g.

- Registro publicado antes da vigência da norma – petição de inclusão de lote em até 10x mais de 2 anos após vigência			
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - Registro publicado após vigência da Resolução – petição de inclusão de lote em até 10x até 2 anos após registro <u>e</u> até 5 anos após vigência da norma	Inclusão de tamanho de lote em atendimento 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 – petição de inclusão de lote em até 10x mais de 2 anos após registro <u>e/ou</u> mais de 5 anos após vigência da norma	6.g.	Sim	6.g.
<b>Aumento maior que 10 vezes</b>			
Sólidos - 50.000 unidades < tamanho do lote referência < 100.000 unidades - qualquer caso	6.g.	Sim	6.g.

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

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

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

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

Para melhor entendimento, segue situação hipotética:

Produto registrado em 2009 com tamanho de 70.000 unidades. Em 2011, houve inclusão de tamanho de lote para 600.000 unidades, com todas as provas de acordo com a RDC 48/2009. Não há nenhuma outra mudança pós-registro. Com a vigência da RDC 73/2016 por si só, nenhuma ação será requerida. Entretanto, se a empresa pretende aumentar o tamanho de lote para 700.000 unidades na vigência da RDC 73/2016, o lote de referência é de 70.000. Para este tipo de mudança, a empresa deverá

peticionar conforme item 6.g. Alternativamente, a mudança poderá ser enquadrada no art. 41 se seus requisitos forem cumpridos.

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

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

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

Se cumpridas as demais condições da mudança 6.f., qualquer alteração de tamanho de lote de medicamentos de liberação convencional e forma farmacêutica não especializada, mesmo que acima de 10 vezes, será considerada mudança 6.f.

### **3.10.23 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 da [Central de Atendimento ao Público](#):

- 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 inalatórias<sup>1</sup>;

- Suspensões<sup>1</sup>;
- Emulsões<sup>1</sup>;
- Outros líquidos dispersos parenterais<sup>1</sup>;
- Formas farmacêuticas de liberação modificada<sup>1</sup>;
- Formas farmacêuticas baseadas em lipossomas, micelas ou preparações nanoparticuladas<sup>1</sup>;

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

**3.10.24 Nas mudanças 6.f. (menor de tamanho de lote), temos as seguintes condições: “Medicamentos de concentração do ativo em relação à fórmula inferior a 2% (dois por cento) por unidade posológica, exceto para soluções” e “Medicamentos sólidos orais cujo tamanho do lote referência seja inferior a 100.000 (cem mil) unidades farmacotécnicas ou 10 % (dez por cento) do tamanho do lote produzido em escala industrial, o que for maior”. Essas condições se aplicam para pós que, após reconstituição, tornam-se soluções?**

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

Cabe destacar ainda que a inclusão menor de tamanho de lote “não se aplica aos medicamentos de concentração do ativo em relação à fórmula inferior a 2% (dois por cento) por unidade posológica, exceto para soluções”. Fica claro, portanto, que a única exceção se aplica para os casos de solução, não sendo aplicável para outras formas farmacêuticas, como semissólidos.

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

Neste caso, será considerada mudança 6.f.:

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

- Produto de liberação modificada;
- Forma farmacêutica especializada.

Qualquer mudança que não se enquadre nas condições acima será considerada

6.g.

A seguir, exemplos para ilustração:

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

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

Caso a empresa pretenda realizar protocolo único, considerando que uma das concentrações não cumpre com a condição de mudança menor de tamanho de lote (6.f.), a mudança precisa ser enquadrada como maior (6.g.). A necessidade de apresentar ou não o estudo de bioequivalência precisa ser avaliada pela empresa e, caso não seja necessário, uma justificativa deve ser apresentada com base no Parágrafo único do art. 13. É importante ressaltar que, conforme art. 14, § 1º, normas específicas, tais como as de bioisenção, podem ser utilizadas para justificar ausência de documentação. No caso específico, se uma concentração é bioisenta cumprindo com os critérios da RDC 675/2022, é possível apresentar justificativa para ausência do estudo de bioequivalência, desde que os critérios de bioisenção sejam cumpridos.

### **3.10.27 Gostaria de esclarecer a documentação necessária para adequação ao artigo 41 considerando produtos sólidos que podem ser bioisentos pelo SCB ou por ter ação local, nos termos da RDC 675/2022.**

Observa-se que o art. 41 não prevê uma adequação, mas uma regra de transição para produtos que se enquadram nas situações nele descritas. Caso não haja alteração de tamanho de lote, não será solicitada adequação a este Artigo de maneira proativa.

Nas situações apresentadas, conforme descrito no art. 14, § 1º, a norma de bioisenção e outras normas/guias podem ser utilizados como justificativa para estudos.

Portanto, para produtos bioisentos conforme normas e guias vigentes da Anvisa, deve ser enviada justificativa para ausência do estudo de bioequivalência com base na referida norma ou guia.

### **3.10.28 O tamanho do lote referência é determinado através de estudos clínicos, de bioequivalência ou de equivalência farmacêutica, conforme o caso. Para medicamentos bioisentos pela sua forma farmacêutica (por exemplo, cremes e pomadas tópicos), é possível apresentar um estudo de equivalência farmacêutica para mudança do lote referência, mesmo que este não seja associado a nenhuma alteração pós-registro, ou a uma alteração pós-registro de implementação imediata?**

Para medicamentos bioisentos pela forma farmacêutica ou pela via de administração, conforme o caso, o lote referência poderá ser alterado quando for realizado novo estudo de equivalência farmacêutica, entretanto esta alteração só se dará quando a petição na qual este estudo foi apresentado for analisada e deferida pela Anvisa. Desta forma, não será possível alterar o lote referência enviando um estudo de equivalência farmacêutica por meio de aditamento, por exemplo. Também não será alterado imediatamente o lote referência se o estudo for enviado em uma petição de implementação imediata. Esta mudança só se dará se a petição for, de fato, avaliada e deferida.

### **3.10.29 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.

A “faixa validada” é mantida mesmo diante de algumas mudanças pós-registro que não impactem significativamente no processo de produção, em especial das etapas realizadas em batelada.

Por exemplo, mudanças relacionadas ao IFA, mudanças menores de excipientes, mudanças de equipamentos com mesmo desenho e princípio de funcionamento, mudanças menores de produção que envolvem apenas ajustes em

parâmetros sem incluir ou retirar etapas em geral não implicam em redução da faixa anteriormente aprovada.

Mudanças maiores de processo de produção que envolvam mudanças no tipo de processo ou mudanças maiores de equipamento que envolvam diferente desenho e princípio de funcionamento tendem a ensejar uma redução da faixa aprovada.

### **3.10.30 O tamanho de lote é aprovado para cada etapa de produção ou para o processo como um todo?**

Os tamanhos de lote registrados estão vinculados ao tamanho das etapas de processo realizadas em batelada, ou seja, que não envolvam equipamentos de capacidade variável (que trabalham de forma contínua). Para melhor compreensão, seguem alguns exemplos:

- Para uma solução oral com produção de 100L e embalagem de apenas 50L, o tamanho de lote aprovado está relacionado apenas à produção, ou seja, o tamanho aprovado é de 100L, visto que o equipamento de embalagem trabalha de forma contínua e tem capacidade variável;
- Para um produto em cápsulas em que se produziu uma mistura de 100kg e foram destinados 50kg para cada concentração, o tamanho de lote a ser considerado aprovado é o do granel, ou seja, 100kg, visto que o encapsulamento ocorre de forma contínua e pode ter capacidade variável;
- Para um produto em comprimidos simples em que se produziu uma mistura de 100kg e foram destinados 50kg para cada concentração, o tamanho de lote considerado aprovado é o granel, ou seja, 100kg, visto que a compressão ocorre de forma contínua e pode ter capacidade variável;
- Para um produto em comprimidos revestidos em que se produziu uma mistura de 100kg e foram destinados 50kg para cada concentração, o tamanho de lote considerado aprovado é o granel e também pode ser necessário considerar os tamanhos dos lotes de comprimidos revestidos, visto que a etapa de revestimento é, em geral, realizada por batelada;

Deve se considerar que no caso de produtos que tenham várias etapas relevantes de produção realizadas em batelada, pode ser necessário considerar a aprovação de tamanhos de lotes distintos para cada etapa.

### **3.10.31 Nos casos de mudanças submetidas com tamanhos de lote menores que o industrial, será necessário submeter novamente a inclusão de tamanho de lote?**

Caso o tamanho do lote submetido esteja dentro da faixa anteriormente aprovada, não é necessário submeter nova petição de inclusão de tamanho de lote. Por exemplo, um produto foi registrado com um tamanho de 200.000 unidades em 2014, e posteriormente teve um aumento para 2.000.000 unidades em HMP em 2015. Se em 2017 a empresa submeteu uma inclusão de local de fabricação do IFA com estabilidade de um lote de 200.000 unidades, então após aprovação desta inclusão, a empresa mantém a faixa validada de 200.000 a 2.000.000 unidades, não sendo necessário protocolo posterior. Caso a mudança de local de fabricação do IFA seja submetida com estudo de estabilidade de lote com 100.000 unidades, por exemplo, este estudo não será aceito, pois o tamanho não faz parte da faixa previamente validada.

Para os casos em que a RDC 73/2016 se refere ao lote “industrial”, entende-se que este lote é necessariamente do tamanho praticado nos lotes comerciais.

**3.10.32 Se a empresa enviou, em seu relatório de produção, um tamanho de lote mínimo e máximo e a petição foi deferida, é correto entender que a faixa deste relatório de produção está validada?**

Não. A faixa de tamanho de lote é validada com base em provas que foram apresentadas (perfil de dissolução, estudo de estabilidade, etc.), assim, ainda que tenha sido declarado um tamanho de lote “máximo” no relatório de produção, este tamanho só pode ser considerado aprovado se, de fato, foram realizados e apresentados testes com este tamanho de lote.

**3.10.33 Quais as expectativas da Anvisa com relação à parte final do 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 (princípio de funcionamento) e subclasse (desenho), e aos parâmetros que podem ser configurados em cada um deles.

**3.10.34 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 na esterilização do material de embalagem, a empresa poderá justificar a ausência de alguns documentos requisitados, tais como os ensaios comparativos *in vitro*.

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

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

### **3.10.36 Como deve ser enquadrada mudança pós-registro relacionada à inclusão de equipamento para realização do teste de integridade de ampolas, em atendimento ao preconizado no Art. 161 da IN 35/2019?**

Tal mudança deve ser enquadrada como menor de equipamento (6.d). A empresa deve se atentar aos prazos estipulados no Art. 175 da referida IN.

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

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

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

### **3.11.2 Gostaríamos de realizar uma alteração na embalagem primária da apresentação de um de nossos produtos, alterando de frasco de vidro âmbar para frasco de plástico âmbar. Como essa mudança deve ser enquadrada?**

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

### **3.11.3 A empresa possui um medicamento registrado na apresentação de frasco plástico e pretende incluir um lacre entre o frasco e a tampa do produto para aumentar a proteção. A alteração poderá ser enquadrada como mudança relacionada ao material inerte (7.i)?**

De forma geral, o melhor enquadramento seria como 7.b (Mudança menor de composição de embalagem primária).

### **3.11.4 Quando a norma informa “forma e dimensões da embalagem” seria da embalagem primária ou do produto acabado?**

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

### **3.11.5 Existe um percentual aceitável para diferença da forma e das dimensões da embalagem?**

As formas e dimensões da embalagem são definidas em suas especificações. Quanto a um percentual aceitável para que a mudança seja menor, não existe um

percentual fixo tido como aceitável. Se as condições se enquadram na mudança menor (7.d.), então ela será classificada como menor. Caso contrário, a mudança será considerada maior (7.e.).

### 3.11.6 A alteração da espessura de alumínio blister de 0,025mm para 0,021mm enquadra-se em qual item da RDC 73/2016?

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

### 3.11.7 A mudança de embalagem primária de blister de alumínio e PVC transparente para blister de alumínio e PVC âmbar, para maior proteção do medicamento, pode ser considerada mudança menor de embalagem (7.b.)?

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

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

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

Abaixo são descritos alguns exemplos:

Descrição da mudança	Enquadramento	Por que não é menor?
Em um xarope, frasco de vidro tipo I incolor, mudança de frasco de 40mL para frasco de 45mL, com manutenção da quantidade de xarope (30mL)	7.d.	-
Cápsulas em frasco, mudança de frasco cilíndrico de HDPE de 20cm de altura por 10cm de diâmetro e tampa de HDPE de 5cm de diâmetro para frasco cilíndrico de HDPE de 30cm de altura por 7cm de diâmetro e tampa de HDPE de 5cm de diâmetro (ambos com 30 cápsulas).	7.d.	-
Solução injetável, ampola de vidro incolor tipo I de 10mL para ampola	7.e.	Produto estéril

de vidro incolor tipo I de 15mL, mantendo o volume de solução		
Solução oral (gotas), com frasco de HDPE de 10mL e gotejador de 5cm de diâmetro para frasco de HDPE de 10mL e gotejador de 3cm de diâmetro	7.e.	Gotejador caracteriza parte da embalagem que pode afetar administração do medicamento.

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

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

### **3.11.10 A mudança de fornecedor de embalagem primária sem qualquer mudança nas especificações configura alteração pós-registro?**

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

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

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

### **3.11.12 A alteração do parâmetro “gramatura” pelo fornecedor de material de embalagem primária que está atualizando em seus certificados de análise, com alteração de faixa deve ser enquadrada como mudança menor de composição de embalagem primária (7B), visto que houve uma alteração (ampliação) no valor máximo e ideal de aceitação?**

A mudança descrita está enquadrada nas mudanças 7b (mudança menor de composição de embalagem primária) e 7l (mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem) conforme definido pela RDC 73/2016: “Se a mudança relacionada à embalagem implicar em mudanças relacionadas aos limites de

especificação e método analítico deve-se observar o disposto em controle de qualidade da embalagem”.

### **3.11.13 Como devem ser enquadradas as mudanças nos tamanhos de corte dos blísteres e alteração na disposição das bolhas, nas quais não há mudança nas dimensões da bolha?**

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

### **3.11.14 Como deve ser enquadrada a remoção de “picotes” entre cada bolha/alvéolo do blister que permitem o destaque individual por unidade farmacotécnica?**

Caso o blister não seja registrado como embalagem fracionável, a empresa deverá enquadrar a mudança como 7.f. Caso a embalagem seja registrada como embalagem fracionável a empresa deve consultar a legislação específica relacionada ao tema antes de solicitar a mudança pós registro, de acordo com o estabelecido pela RDC 73/2016: “As mudanças relacionadas às embalagens fracionáveis devem atender, além do disposto neste quadro, o que dispõe norma específica”.

### **3.11.15 A empresa entende que a "alteração do espaço morto ou razão superfície volume" se aplica somente para frascos (em que há alteração na razão superfície de contato vs. volume) e não se aplica para blísteres (no caso de alteração no tamanho de bolha). O entendimento está correto?**

Informamos que, em geral, a alteração de espaço morto a que se refere este item se refere a qualquer forma farmacêutica em qualquer tipo de embalagem, inclusive a comprimidos em blísteres. Portanto, se houver alteração no tamanho da bolha, a empresa deve a princípio enviar relatório de estudo de estabilidade.

### **3.11.16 Qual seria o enquadramento de mudança de seringa, com diferente composição do êmbolo e dimensões?**

Informamos que a mudança de limites de especificações pode ser enquadrada como "7.I. mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem": Refere-se à alteração dos testes, limites de especificações e métodos de controle de qualidade das embalagens primárias, embalagens secundárias funcionais, envoltórios intermediários funcionais e acessórios.

### **3.11.17 As mudanças de rotulagem previstas na RDC 768/2022 configuram mudanças pós-registro nos termos da RDC 73/2016? É necessário fazer PATE para elas?**

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

### **3.11.18 Como enquadrar uma mudança em que as ampolas passarão de gravadas para etiquetadas?**

Desde que não haja outras mudanças, esta alteração deve ser enquadrada como alteração de rotulagem.

### **3.11.19 As alterações nas dimensões do cartucho, sem mudança na descrição da apresentação podem ser classificadas como menor de embalagem secundária (7.g.)?**

Mudanças de dimensões da embalagem secundária e envoltório intermediário não serão consideradas mudanças pós-registro, a menos que a embalagem ou o envoltório em questão possam afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento. Se for este o caso, a mudança será considerada maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário (7.h.).

Ademais, mudanças na composição da embalagem secundária ou envoltório intermediário serão consideradas menores (7.g.) se cumprirem com as condições para esta mudança. Caso contrário, serão consideradas maiores (7.h.).

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

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

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

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

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

### **3.11.21 Quais são as expectativas da Agência quanto ao documento 4 das mudanças do tipo 7 ("Comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e o seu conteúdo como migração dos componentes do material proposto para o conteúdo e perda dos componentes do medicamento na embalagem. Comparação com dados da embalagem anterior, quando aplicável")?**

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

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

### **3.11.22 Quando será aplicável a apresentação do documento 6 (dados que demonstrem equivalência entre as características da embalagem aprovada e da proposta)?**

A aplicabilidade deste documento deve ser avaliada no caso específico. Como regra, este documento será necessário quando a mudança puder impactar na administração do produto, por exemplo, potenciais mudanças no volume da gota; na estabilidade do produto, por exemplo, embalagens multidose para as quais se aplica estabilidade em uso; ou em outros parâmetros listados neste documento.

### **3.11.23 Para as mudanças do tipo 7 da RDC 73/2016 e nas alterações de inclusão de equipamento de embalagem primária 6.c, é possível apresentar validação de processo por família de produtos, considerando formato do produto e mesmo material de embalagem?**

A decisão por realizar a validação para uma família de produtos ou para o produto específico depende de avaliação da empresa no caso específico, entretanto será necessário enviar a validação do processo entre os documentos de todas as petições (mesmo que seja uma validação já enviada para outro produto). Ressalta-se que uma mesma validação do processo de embalagem para toda uma família de produtos deve levar em consideração os aspectos de todos os produtos da família, e nem sempre será possível aplicar este racional. Por exemplo, no caso de produtos de uma mesma família com tamanhos muito diferentes de comprimidos, pode ser necessário validar o processo de emblistagem separadamente para cada produto.

### **3.11.24 A validação de processo de embalagem pode ser realizada com uma parte do lote proposto ou precisa ser com o lote todo?**

A validação do processo de embalagem precisa comprovar que ele é reprodutível e gera resultados confiáveis. Não é possível determinar que para isso o lote inteiro precisa ser realizado em todos os casos, nem que sempre será possível utilizar uma parte predefinida do lote. A empresa deve realizar a validação da maneira que entender razoável e apresentar discussão e racional que demonstrem que a validação, da maneira que foi feita, demonstra a adequabilidade do processo conforme proposto.

### **3.11.25 A adequação das especificações e métodos internos, com a inclusão dos testes farmacopeicos, aprimorando assim, as análises de controle da qualidade dos materiais de embalagem, poderia ser configurada como uma adequação compendial, sem a necessidade de mudança pós-registro?**

A RDC 73/2016 prevê a mudança 7.I. (Mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem) para alteração dos testes, limites de especificações e métodos de controle de qualidade das embalagens primárias, embalagens secundárias funcionais, envoltórios intermediários funcionais e acessórios. Tal mudança é de implementação imediata, não requer protocolo individual e deve ser incluída em HMP.

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

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

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

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

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

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

Esta mudança se refere a qualquer caso em que não haja alteração nas instruções gerais de armazenamento, mas em instruções adicionais. Esta mudança se aplicará, por exemplo, em casos que for adicionada ou retirada a frase “proteger do calor”, “proteger da umidade” ou “proteger da luz”.

### **3.13 ANEXO I - MUDANÇA DO TIPO 10 (INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO)**

#### **3.13.1 Nas inclusões de novas concentrações em que o fabricante do IFA foi o mesmo aprovado no registro das demais concentrações, é necessário reenviar a documentação prevista na RDC 753/2022 referente ao IFA?**

Conforme disposto na RDC 361/2020, caso não haja mudança relacionada ao IFA, não devem ser enviadas novamente as informações do IFA no caso de inclusão de nova concentração.

#### **3.13.2 Nas inclusões de novas concentrações, pode ser justificada ausência do PATE?**

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

### **3.14 PARECER TÉCNICO DA EMPRESA – PATE**

#### **3.14.1 É obrigatório utilizar o modelo de PATE disponibilizado pela Anvisa?**

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

#### **3.14.2 O PATE pode ser apresentado em língua estrangeira?**

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

#### **3.14.3 O PATE apresentado por empresa estrangeira pode ser submetido diretamente?**

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

#### **3.14.4 Como deverão ser feitos a numeração e o versionamento do PATE?**

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

### **3.14.5 Deve ser feito um PATE por forma farmacêutica?**

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

### **3.14.6 No caso de mudanças paralelas ou concomitantes, é necessário preencher um PATE por mudança?**

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

### **3.14.7 Devem ser preenchidos todos os itens do modelo do PATE, mesmo aqueles que a empresa considerar não aplicáveis?**

Ressalta-se que o modelo de PATE é uma recomendação da Anvisa, publicada na forma de manual. O modelo representa a opinião da Agência sobre a melhor forma de prestar todas as informações, e ele considera ao mesmo tempo todas as mudanças possíveis. É esperado que muitos itens do PATE não sejam aplicáveis no caso de algumas mudanças.

As situações em que foi antecipado que o preenchimento não seria aplicável já foram inseridas no modelo. Caso a empresa entenda que determinada informação não é aplicável ou não é necessária na mudança específica, ela deve esclarecer o motivo no PATE apresentado.

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

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

### **3.14.9 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 73/2016.

### **3.14.10 É necessário apresentar PATE para todas as mudanças previstas na RDC 73/2016?**

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

Ainda, a ausência do PATE pode ser justificada para as alterações do tipo 1.a. do Anexo II da RDC 361/2020 (mudança de razão social do fabricante do IFA), mudanças administrativas do DIFA presentes no Anexo I da RDC 361/2020, 5.a. (alteração de razão social do fabricante do medicamento), 12.a. (mudança de nome

comercial do medicamento) e 12.d. (exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto).

A ausência de PATE também pode ser justificada para a inclusão de nova concentração, considerando que esta petição tem característica de registro inicial. Neste caso, em substituição ao PATE, recomenda-se que seja enviado o Formulário de informações relativas à documentação de registro (FIDR), conforme orientação para petições de registro.

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

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

**3.14.12 No modelo de PATE disponibilizado pela Anvisa, orienta-se que para mudanças do tipo 2 e 3 da RDC 73/2016, sejam preenchidos somente os itens 1.2.8, 1.2.9, 2.2.8 e 2.2.9 quanto à condição aprovada e proposta. Quando a mudança se aplicar somente a um excipiente, por exemplo, é necessário enviar as condições aprovadas e sua repetição na condição proposta de todos os itens (por exemplo, IFA, outros excipientes e produtos)?**

Neste caso, recomenda-se assumir como regra geral que somente os métodos e/ou especificações que foram alterados precisam ter condição aprovada e proposta descritas. Para as especificações e métodos que não sofreram qualquer alteração, recomenda-se que este fato seja explicitamente informado no PATE, sem a necessidade de enviar dados redundantes na condição aprovada e proposta.

**3.14.13 Para mudanças de especificações e métodos de IFA e excipientes, a data de fabricação do lote teste a ser preenchida no PATE é a data de fabricação do IFA/excipiente objeto da mudança ou do produto?**

Deve ser informada a data de fabricação do item que é objeto da mudança (IFA ou excipiente, conforme o caso). A data de fabricação do produto deve ser informada quando a mudança se referir a especificação ou método do produto.

**3.14.14 No modelo de PATE apresentado pela Anvisa, é necessário preencher todos os itens e subitens separadamente?**

Não. O Manual de submissão do PATE não tem caráter mandatário, ele é orientativo e traz o modelo recomendado pela ANVISA, e estabelece o que a Anvisa

considera satisfatório para ser apresentado no parecer a ser elaborado pela empresa. Abordagens diferentes, desde que contemple o previsto na RDC 73/2016, podem ser utilizadas.

O modelo disponibilizado neste manual engloba todas as mudanças pós-registro previstas na RDC 73/2016. Por isso, de acordo com o tipo de mudança pleiteada, há itens aplicáveis e não aplicáveis, os quais deverão ser definidos de acordo com o(s) tipo(s) de mudança(s) pleiteada(s).

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

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

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

Por exemplo, considerar a seguinte situação:

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

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

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

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

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

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

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

Assim, é recomendável que a empresa avalie em conjunto a mudança desejada e os parâmetros que precisarão ser ajustados em decorrência desta mudança. Por exemplo, a mudança desejada pode ser um aumento de tamanho de lote, entretanto em decorrência desta mudança podem ser necessários ajustes no processo de produção, que também devem ser classificados como mudança menor ou maior.

Embora a situação ideal seja que os ajustes sejam planejados antes da fabricação, é possível que a necessidade de alguns ajustes só seja percebida durante a produção de determinado lote; este lote pode ou não ser o utilizado para realização das provas necessárias (perfil de dissolução, estabilidade, etc.), mas de qualquer forma a análise de risco, a princípio, não deverá levar em consideração o resultado dessas provas.

É importante notar que, se uma mudança inicialmente foi proposta como menor, mas identifica-se a necessidade de ajustes ou mudanças que serão classificadas como maiores (por exemplo, identifica-se a necessidade de mudar parâmetros em etapa crítica do processo em decorrência de inclusão menor de tamanho de lote), o conjunto de mudanças deve ser considerado maior, mesmo que teoricamente a mudança maior seja decorrente da menor.

#### **3.14.17 No item 3.2 do modelo de PATE disponibilizado pela Anvisa, está prevista uma lista de atributos de qualidade nos quais a mudança tem potencial impacto. É suficiente listar esses atributos ou eles devem ser discutidos?**

Conforme o próximo item do modelo (3.3), espera-se que esses itens sejam listados e, a seguir, discutidos.

#### **3.14.18 A quais dados o item 4.1.2 do PATE se refere?**

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

- Ordem(ns) de produção do(s) lote(s) que tiveram análises de controle de qualidade, estabilidade, validação analítica e ensaios comparativos de desempenho apresentados nas petições;
- Dados originais dos equipamentos (cromatogramas, espectros, registros de titulação) de todas as amostras e padrões utilizados nas análises de controle de

qualidade, estabilidade, validação analítica e ensaios comparativos de desempenho que foram apresentados nas petições;

- Folhas de cálculo originais ou dados eletrônicos que permitam que, se necessário, os resultados sejam novamente obtidos a partir dos dados originais dos equipamentos.

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

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

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

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

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

#### **3.14.20 No item 4.2 do PATE, as discussões apresentadas devem ser com relação ao que foi alterado, ou ao produto como um todo?**

De maneira geral, espera-se uma discussão sobre o que está sendo alterado ou impactado pela mudança, mas não do produto como um todo. Por exemplo:

- Mudanças de excipiente podem ensejar discussões sobre a seletividade dos métodos de análise, ainda que o método não seja alterado;
- Para mudanças somente no material de embalagem, por exemplo, não é esperada uma discussão sobre a validação do processo do produto antes da embalagem, somente após a embalagem em alguns casos;
- Para mudanças que preveem estudos de estabilidade, é importante a discussão dos métodos e protocolos utilizados nos estudos, ainda que eles não estejam sendo alterados.

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

Neste caso, a empresa deve justificar esse campo explicando a situação e enviar, inicialmente, o PATE sem o preenchimento desta informação. Nos HMP posteriores à implementação da mudança, a empresa deve enviar a atualização dos

estudos de estabilidade, e no HMP em que for enviado o estudo concluído também deve ser enviada uma complementação do PATE anterior, contemplando a avaliação dos dados de estabilidade.

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

### 3.14.22 É necessário enviar algum documento adicional anexo ao PATE?

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

## 4 NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

Resolução – [RDC nº 749, de 5 de setembro de 2022](#). Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa.

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

Resolução – [RDC nº 753, de 28 de setembro de 2022](#). Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.

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

Resolução – [RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019](#). Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

Resolução – [RE nº 166, de 24 de julho de 2017](#). Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

Resolução – [RDC nº 361, de 27 de março de 2020](#). Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, respectivamente.

## 5 HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1ª	20/06/2016	Emissão inicial
2ª	05/10/2016	<ul style="list-style-type: none"><li>Alteração de modelo</li><li>Inclusão do item 3.13</li><li>Inclusão das perguntas 3.2.4, 3.3.16, 3.3.21, 3.3.22, 3.3.24, 3.3.25, 3.3.26, 3.3.27, 3.3.29, 3.3.30, 3.4.39,</li></ul>

		<p>3.1.40, 3.1.41, 3.6.45, 3.6.46, 3.6.47, 3.6.48, 3.6.57, 3.6.59, 3.6.61, 3.7.66, 3.7.67, 3.7.74, 3.7.75, 3.7.76, 3.7.80, 3.7.81, 3.7.83, 3.7.85, 3.8.90, 3.8.93, 3.8.94, 3.8.95, 3.8.96, 3.8.97, 3.8.98, 3.9.101, 3.9.102, 3.9.103, 3.10.108, 3.10.109, 3.10.110, 3.10.111, 3.10.112, 3.10.113, 3.10.114, 3.10.115, 3.10.117, 3.10.118, 3.10.120, 3.10.121, 3.10.122, 3.10.123, 3.10.125, 3.10.126, 3.10.127, 3.10.128, 3.10.129, 3.10.133, 3.11.135, 3.11.136, 3.11.137, 3.11.138, 3.11.139, 3.11.140, 3.11.141, 3.11.143, 3.11.144, 3.11.145, 3.11.146, 3.11.147, 3.11.148, 3.12.150, 3.13.151, 3.13.152, 3.14.158, 3.14.161, 3.14.162, 3.14.163, 3.14.165, 3.14.166 e 3.14.168.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração das perguntas 3.2.2, 3.2.3, 3.3.19, 3.6.53, 3.10.119 e 3.12.149</li> </ul>
3 <sup>a</sup>	17/04/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusão das perguntas: 3.2.5, 3.2.10, 3.3.23, 3.3.38, 3.4.41, 3.4.42, 3.4.43, 3.4.44, 3.4.45, 3.4.46, 3.4.47, 3.4.48, 3.4.54, 3.4.55, 3.6.59, 3.6.63, 3.6.64, 3.6.65, 3.6.71, 3.6.81, 3.6.84, 3.7.90, 3.7.94, 3.7.99, 3.7.100, 3.7.101, 3.7.103, 3.7.106, 3.7.112, 3.7.114, 3.7.115, 3.8.118, 3.8.120, 3.8.122, 3.8.133, 3.8.134, 3.9.136, 3.9.138, 3.9.142, 3.9.143, 3.9.144, 3.9.145, 3.9.146, 3.9.147, 3.9.148, 3.9.150, 3.10.155, 3.10.164, 3.10.165, 3.10.166, 3.10.167, 3.10.168, 3.10.182, 3.10.184, 3.10.185, 3.10.186, 3.11.203, 3.11.206, 3.11.207, 3.11.208, 3.14.219, 3.14.224, 3.14.225, 3.14.229 e 3.14.232</li> <li>• Alteração das perguntas: 3.2.3, 3.5.56, 3.7.89, 3.7.116, 3.10.163, 3.10.175 e 3.10.183</li> </ul>
3.1	17/04/2017	Correção de resposta da pergunta 3.11.203
4	09/12/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração da numeração de todos os itens para reiniciar a cada nova seção e permitir melhor localização no documento.</li> <li>• Alteração geral do documento, considerando as revisões da RDC 73/2016 dadas pela RDC 361/2020 e pela RDC 443/2020 e outras mudanças de entendimento.</li> </ul>
4.1	11/01/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reinclusão da pergunta 3.7.12, excluída equivocadamente.</li> <li>• Renumeração das perguntas posteriores</li> <li>• Atualização de <i>links</i> do Portal Anvisa</li> </ul>
4.2	26/01/2020	• Alteração das perguntas 3.6.6 e 3.10.9.
4.3	31/12/2021	• Alteração das perguntas 3.2.6, 3.6.6, 3.7.2, 3.7.19 e criação da pergunta 3.10.36
5	05/09/2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atualização dos nomes do Gerente e do Gerente-Geral</li> <li>• Alteração das perguntas 3.2.2, 3.2.9, 3.3.3, 3.3.4, 3.6.4, 3.6.5, 3.6.7, 3.6.10, 3.6.11, 3.7.19, 3.8.1, 3.9.3, 3.10.5, 3.10.14</li> <li>• Exclusão das perguntas 3.2.10, 3.3.3, 3.6.6, 3.6.7</li> <li>• Criação das perguntas 3.2.12, 3.6.6, 3.6.15, 3.6.16, 3.7.18, 3.7.21, 3.7.22, 3.8.2</li> <li>• Atualização de normas revogadas</li> </ul>