

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Raquel Cristina Henriques Marchetti

**Análise e Gestão de Mudanças de Pós-registro de Medicamentos**

Rio de Janeiro

2017

Raquel Cristina Henriques Marchetti

## **Análise e Gestão de Mudanças de Pós-registro de Medicamentos**

Dissertação submetida ao corpo docente do Curso de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães

2º Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes

Rio de Janeiro

2017

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

M317a Marchetti, Raquel Cristina Henriques

Análise e gestão de mudanças de Pós-registro de medicamentos.  
Raquel Cristina Henriques Marchetti. – Rio de Janeiro, 2017.

xxv, 145 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Jorge Lima de Magalhães

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em  
Fármacos Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e  
Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2017.  
Bibliografia: f. 71-81

1. Pós-Registro de Medicamentos. 2. Gestão. 3. PATE. 4. HMP. 5.  
ANVISA. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese/dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Raquel Cristina Henriques Marchetti

## **Análise e Gestão de Mudanças de Pós-registro de Medicamentos**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (Presidente da Banca)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes – Co orientadora  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI – e Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila da Nóbrega Rito  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jussanã Cristina de Abreu  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Wanise Borges Gouvea Barroso  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jaqueline Mendes Soares  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

## DEDICATÓRIA

A Deus, aos meus pais e ao meu amor, Rafael, pelo companheirismo e incentivo constantes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade de viver e ter saúde para concretizar meus anseios.

Ao meu amado marido Rafael, pelo carinho, dedicação, paciência e incentivo constantes.

Aos meus queridos pais, Luzia e Silmar e a minha “filha-irmã”, Juliana, pela compreensão e auxílio em todos os momentos. E ao meu “filho-afilhado”, Pedro Lucas, pelas gracinhas e alegria.

Ao melhor presente que Deus e meu marido poderiam me dar, minha filha, Alice.

Aos meus pais do coração, Dica e Celso.

Às minha amigas e consultoras Vanessa S. Fernandes e Viviane Muniz que tanto me auxiliaram com seus vastos conhecimentos na área de Assuntos Regulatórios de medicamentos.

A toda minha família e aos amigos que também compreenderam minhas ausências dos encontros e datas festivas.

À empresa onde trabalho, por permitir a flexibilidade de horário e a realização de um sonho.

À FIOCRUZ / Farmanguinhos e a todo o corpo docente desse mestrado por proporcionarem essa oportunidade incrível.

A todos meus colegas de turma com os quais compartilhei experiências profissionais, incentivos e muitos momentos de descontração.

Ao Prof. Dr. Jorge Lima Magalhães pela compreensão e todo o seu jeito calmo, paciente e humilde em compartilhar e ensinar-me parte do seu imensurável conhecimento.

A Prof.<sup>a</sup> Dra. Adelaide pelo carinho e paciência em disponibilizar-se e colaborar relevantemente no meu aprendizado e concretização dessa dissertação.

“Cada um é capaz de romper sua própria capacidade de acreditar em si próprio e fazer o que a maioria das pessoas julgam como impossível.”

*Leandro Menzen*

## RESUMO

MARCHETTI, Raquel Cristina Henriques. *Proposta de fluxograma de atividades e de modelo do Parecer de Análise Técnica da Empresa para mudanças pós-registro de medicamentos novos, similares e genéricos*. 2017. 145f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

A indústria farmacêutica destaca-se no cenário global não só por apresentar um crescimento progressivo em relação a outros mercados, mas também por estar relacionada diretamente ao produto medicamento e indiretamente à saúde. No Brasil essa realidade não é diferente, onde esse crescimento industrial vem sendo impulsionado, principalmente, pelos medicamentos genéricos devido à acessibilidade no preço de aquisição. A indústria farmacêutica brasileira também apresenta uma característica peculiar por dispor de Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) não só para produzir medicamentos destinados aos programas de saúde pública, mas também para regular os preços no mercado do país. Para que um medicamento seja comercializado em território nacional é necessário que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) conceda o seu registro no Ministério da Saúde de acordo com os critérios requeridos na legislação de acordo com sua categoria. Uma vez adquirido esse registro, em função da dinâmica de mercado, inovações tecnológicas, redução de custos, dentre outras razões, a empresa detentora do registro do medicamento pode verificar a necessidade de alteração pós-registro. O gerenciamento de qualquer mudança é requisito regulatório de acordo com os critérios de Boas Práticas de Fabricação e é fundamental para que a alteração proposta não ofereça risco para a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Para a implementação de tais mudanças a Anvisa editou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 73 no ano de 2016 a fim de dispor sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, similares e genéricos. Essa resolução visa, além de determinar os procedimentos para implementações pós-registro, dentre outros objetivos, inserir mais assuntos de implementação imediata de menor risco sanitário alinhado aos Guias Internacionais como *European Medicines Agency* (EMA), *Health Canada* e *Food and Drug Administration* (FDA). Para garantir que tais alterações não impactem na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos a Anvisa consolidou o Histórico de Mudança do Produto (HMP) como um documento formal e criou o Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) para analisar criticamente as modificações propostas. Dessa forma a agência reguladora apresentou um novo conceito de responsabilidade compartilhada no qual o setor regulado se torne mais responsável pelas alterações requeridas. Tendo em vista todo o contexto exposto, a presente dissertação objetiva analisar os requerimentos regulatórios exigidos pela Anvisa por meio da RDC nº 73/2016, assim como por outras normas associadas, para implementação imediata de mudanças pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares e, portanto, propor um fluxograma de atividades para elaboração de um guia de procedimento padrão para o modelo de PATE da Anvisa.

**Palavras-chave:** Pós-registro de medicamentos. Gestão. PATE. HMP. Anvisa.

## **Abstract**

MARCHETTI, Raquel Cristina Henriques. Proposed activity flow chart and model of the Company's Technical Analysis Opinion for post-registration changes of new, similar and generic drugs categories. 2017. 145s. Dissertation Professional Master Thesis in Management, Research and Development in the Pharmaceutical Industry – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

The pharmaceutical industry stands out in the global scenario not only for presenting a progressive growth in relation to other markets, but also for being directly related to the drug product and indirectly to health. In Brazil, this reality is not different, where this industrial growth has been driven, mainly, by generic medicines due to the accessibility in the purchase price. The Brazilian pharmaceutical industry also has a peculiar characteristic with Official Pharmaceutical Laboratories (*LFO*) not only to produce medicines for public health programs, but also to regulate prices in the country's market. For a medicine to be marketed in national territory, it is necessary for the National Health Surveillance Agency (*Anvisa*) to register with the Ministry of Health according to the criteria required by the legislation regarding to its category. Once this registration is acquired, due to market dynamics, technological innovations, cost reduction, among other reasons, the company that holds the drug product registration can verify the need for post-registration change. Management of any change is a regulatory requirement in accordance with Good Manufacturing Practice criteria and is essential for the proposed change is not pose risk to the product's quality, safety and efficacy. For the implementation of such changes, *Anvisa* issued Resolution 73 of the Collegiate Board of Directors (*RDC*) n°. 73 in 2016 to provide for post-registration changes, cancellation of registration of drugs with synthetic and semi-synthetic active principles, classified as new, similar and generic medicines. In addition to determining the procedures for post-registration implementations, among other objectives, this resolution aims at inserting more subjects of immediate implementation of lower health risks aligned with the International Guidelines such as the European Medicines Agency (*EMA*), Health Canada and the Food and Drug Administration (*FDA*). In order to ensure that such changes do not impact the quality, safety and efficacy of medicines, *Anvisa* has consolidated the Product Change History (*HMP*) as a formal document and created the Company Technical Analysis Opinion (*PATE*) to critically analyze the proposed changes. In this way the regulatory agency presented a new concept of shared responsibility in which the regulated sector becomes more responsible for the required changes. Taking into account all the above context, this dissertation aims to analyze the regulatory requirements required by *Anvisa* through *RDC* n° 73/2016, as well as other associated norms, for the immediate implementation of post-registration changes of new, generic and similar drugs and therefore to propose a flow chart of activities for the preparation of a standard fill in guide for *Anvisa*'s *PATE* model.

**Key-words:** Post-Notice of Compliance. Management. *PATE*. *HMP*. *Anvisa*.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Características diferentes entre RE e RDC.....	14
Quadro 2 – Histórico de resoluções pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares no Brasil.....	30
Quadro 3 – Alterações definidas pela RE nº 477/2002 que em fevereiro de 2017 são normalizadas por outras resoluções.....	32
Quadro 4 – Subdivisões de assuntos de peticionamento pós-registro de acordo com a RE nº 893/2003.....	34
Quadro 5 – Organização dos tipos de peticionamento e os prazos definidos pela Instrução Normativa nº 11/2009.....	37
Quadro 6 – Mudanças classificadas como de implementação imediata pela RDC nº 73/2016 X classificação pela RDC nº 48/2009.....	44
Quadro 7 – Mudanças enquadradas pela 1º abordagem, de acordo com a RDC nº 73/2016.....	64
Quadro 8 – Organização dos tipos de peticionamento, categorias e os prazos máximos para avaliação da Anvisa.....	69

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ranking do Mercado Farmacêutico Mundial.....	7
Figura 2 – Representação ilustrativa das etapas previstas de um fluxo de Controle de Mudanças.....	20
Figura 3 – Requerimentos para peticionamento de Mudanças Paralelas e de Mudanças Concomitantes.....	51
Figura 4 – Exemplo de HMP interno da empresa .....	54
Figura 5 – Exemplo de lista de lotes fabricados ou importados no ano.....	54
Figura 6 – Planilha para controle de versionamento dos PATE elaborados pela empresa .....	57
Figura 7 – PARTE I do Fluxograma para elaboração do PATE .....	59
Figura 8 – PARTE II do Fluxograma para elaboração do PATE .....	60
Figura 9 – PARTE III do Fluxograma para elaboração do PATE .....	61
Figura 10 – Fluxograma para elaboração do PATE .....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AIDS** – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

**Anvisa** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**BPFC** – Boas Práticas de Fabricação e Controle

**C&T** – Ciência e Tecnologia

**CP** – Consulta Pública

**Dicol** – Diretoria Colegiada da Anvisa

**DOU** – Diário Oficial da União

**EMA** – *European Medicines Agency*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FMEA** – *Failure Mode and Effects Analysis*

**FMECA** – *Failure Modes, Effects Analysis*

**FTA** – *Fault Tree Analysis*

**GGMED** – Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

**HACCP** – *Hazard Analysis and Critical Control Points*

**HAZOP** – *Hazard and Operability Study*

**HMP** – Histórico de Mudanças do Produto

**ICH** – *International Conference on Harmonization*

**IMS** – *Intercontinental Marketing Services*

**IFA** – Insumo farmacêutico ativo

**IN** – Instrução Normativa

**INPI** – Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**LFO** – Laboratórios Farmacêuticos Oficiais

**MS** – Ministério da Saúde

**PATE** – Parecer de Análise Técnica da Empresa

**PDP** – Parceria para o Desenvolvimento Produtivo

**PHA** – *Preliminary Hazard Analysis*

**POP** – Procedimento Operacional Padrão

**PROFARMA** – Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde

**P&D** – Pesquisa e Desenvolvimento

**RE** – Resolução Específica

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**RENAME** – Relação Nacional de Medicamentos

**RDC** – Resolução da Diretoria Colegiada

**SAT** – Serviço de Atendimento da Anvisa

**SUS** – Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	5
2.1. Indústria farmacêutica .....	5
2.2. Inovação .....	9
2.3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), registro e pós-registro de medicamentos .....	12
2.3.1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) .....	12
2.3.2. Registro de medicamentos .....	14
2.3.3. Pós-registro de medicamentos .....	16
2.4. Controle de Mudanças .....	18
2.5. Risco sanitário .....	21
3. JUSTIFICATIVA .....	24
4. OBJETIVOS .....	25
4.1. Objetivo geral .....	25
4.2. Objetivos específicos .....	25
4.2.1. Identificar e analisar criticamente o histórico das legislações de pós-registro de medicamentos no Brasil; .....	25
4.2.2. Analisar as mudanças pós-registro cujo peticionamento permite a implementação imediata e os requerimentos exigidos para serem apresentados pelas empresas à Anvisa de acordo com a RDC nº 73/2016, assim como verificar se mais mudanças pós-registro foram tratadas como de implementação imediata; .....	25
4.2.3. Propor um fluxograma de atividades para preenchimento do PATE, de acordo com os requerimentos da RDC nº 73/2016 e do Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa; .....	25
4.2.4. Propor um guia de preenchimento padrão do PATE à luz do fluxograma do item 4.2.3 a fim de minimizar a falta de documentos essenciais ou desnecessários à análise da Anvisa. ....	25
5. METODOLOGIA .....	26
5.1. Identificação e análise crítica do histórico das legislações de pós-registro de medicamentos no Brasil. ....	26
5.2. Análise das mudanças pós-registro cujo peticionamento permite a implementação imediata e dos requerimentos exigidos para serem apresentados pelas empresas à Anvisa de acordo com a RDC nº 73/2016. ....	28

5.3.	Proposta de um fluxograma de atividades para preenchimento do PATE. ....	29
5.4.	Proposta do guia de preenchimento padrão do modelo de PATE da Anvisa. .	29
6.	DISCUSSÃO E RESULTADOS .....	30
6.1.	Identificação e análise crítica do histórico das legislações de pós-registro de medicamentos no Brasil .....	30
6.1.1.	Resolução nº 477, de 20 de março de 2002.....	30
6.1.2.	Resolução nº 893, de 29 de maio de 2003.....	33
6.1.3.	Resolução de Diretoria Colegiada nº 48, de 06 de outubro de 2009 .....	35
6.1.4.	Resolução de Diretoria Colegiada nº 73, de 07 de abril de 2016 .....	39
6.2.	Análise das mudanças pós-registro cujo peticionamento permite a implementação imediata e os principais requerimentos exigidos para serem apresentados pelas empresas à Anvisa de acordo com a RDC nº 73/2016 .....	43
6.2.1.	Mudanças reclassificadas como de implementação imediata de acordo com a RDC nº 73/2016. ....	43
6.2.2.	Principais requerimentos da RDC nº 73/2016 .....	50
6.2.2.1.	Documentos Gerais: .....	50
6.2.2.2.	HMP .....	52
6.2.2.3.	PATE.....	57
6.3.	Proposta de fluxograma de atividades para preenchimento de modelo padrão do PATE sugerido, de acordo com os requerimentos da RDC nº 73/2016 e do Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa .....	59
6.3.1.	Proposta de fluxograma de atividades para elaboração do PATE.....	59
6.3.2.	Proposta de guia de preenchimento padrão do modelo de PATE da Anvisa	68
7.	CONCLUSÃO .....	69
8.	RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	71
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	73
10.	APÊNDICE I .....	84
11.	APÊNDICE II .....	97
	PROPOSTA DE GUIA DE PREENCHIMENTO PADRÃO PARA O MODELO DA ANVISA DO PATE PARA PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS, GENÉRICOS E SIMILARES .....	97
1.	CONDIÇÃO AUTORIZADA.....	109
1.1.	Lote de referência .....	109
1.1.1.	Número do lote de referência: .....	109

1.1.2.	Origem do lote referência: .....	109
1.1.3.	Tamanho do lote de referência: .....	109
1.1.4.	Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes: .....	111
1.2.	Condição autorizada .....	111
1.2.1.	Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação): .....	112
1.2.2.	Fórmula (qualitativa e quantitativa) do medicamento e descrição da função dos excipientes: .....	112
1.2.3.	Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s): 112	
1.2.3.1.	Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada: .....	112
1.2.3.2.	Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver: .....	113
1.2.4.	Prazo de validade do medicamento: .....	113
1.2.5.	Cuidados de conservação do medicamento: .....	113
1.2.6.	Acondicionamento(s) do medicamento: .....	113
1.2.7.	Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s) do medicamento: .....	113
1.2.8.	Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e dos excipientes. ....	114
1.2.9.	Informar em qual expediente cada uma destas condições foi autorizada (itens 1.2.1 a 1.2.8). ....	116
1.3.	Condição do lote comparador .....	116
1.3.1.	Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação): .....	116
1.3.2.	Fórmula (qualitativa e quantitativa) do medicamento e descrição da função dos excipientes: .....	116
1.3.3.	Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s): 116	
1.3.3.1.	Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada: .....	117

1.3.3.2.	Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver: .....	117
1.3.4.	Prazo de validade do medicamento: .....	117
1.3.5.	Cuidados de conservação do medicamento:.....	117
1.3.6.	Acondicionamento(s) do medicamento:.....	117
1.3.7.	Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s) do medicamento: .....	118
1.3.8.	Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e dos excipientes. ....	118
1.3.9.	Informar em qual expediente cada uma destas condições foi autorizada (itens 1.3.1 a 1.3.8). ....	120
2.	MUDANÇA PROPOSTA .....	120
2.1.	Descrição da mudança proposta .....	120
2.2.	Motivação da mudança proposta.....	121
2.3.	Condição proposta .....	121
2.3.1.	Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação): .....	121
2.3.2.	Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes:.....	122
2.3.3.	Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s): 122	
2.3.3.1.	Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada: .....	122
2.3.3.2.	Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver: .....	122
2.3.4.	Prazo de validade do medicamento: .....	122
2.3.5.	Cuidados de conservação: .....	123
2.3.6.	Acondicionamento(s): .....	123
2.3.7.	Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s):.....	123
2.3.8.	Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de	

qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e excipientes.....	123
2.3.9.    Data de fabricação: .....	125
2.4.    Sobre o processo produtivo, a empresa deverá informar: .....	125
2.4.1.    Para mudanças do tipo 4, 5 (exceto 5.h) e 6: Fluxograma do(s) processo(s) produtivo(s) aprovado e proposto do medicamento, incluindo equipamentos com marca e modelo, classe e subclasse, capacidade de trabalho e parâmetros de controle: .....	125
2.4.2.    Para mudanças do tipo 1: Fluxograma dos processos produtivos aprovado e proposto do IFA, destacando-se a(s) mudança(s) proposta(s):.....	126
2.5.    Para os testes comparativos in vitro e in vivo, a empresa deverá informar: .....	126
2.5.1.    Número do lote, data de fabricação e empresa fabricante das amostras do medicamento teste e do medicamento comparador utilizadas para os ensaios de comparabilidade in vitro e in vivo: .....	126
2.5.2.    Centros responsáveis pelo estudo e o período de condução e se os centros estavam devidamente habilitados/ certificados pela ANVISA: 126	
2.5.3.    Código de identificação dos ensaios de comparabilidade in vitro e in vivo: .....	127
3.    DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA PROPOSTA CONFORME RDC Nº 73/2016 .....	127
3.    AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA.....	127
3.1.    Validação do Processo Produtivo.....	127
3.1.1.    Códigos e versões do protocolo e relatório de validação de processo:.....	128
3.1.2.    Etapas e parâmetros críticos do processo produtivo: .....	128
3.1.3.    Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) pós-registro nas etapas e parâmetros críticos da validação do processo produtivo ou do processo de esterilização. ....	128
3.1.4.    Conclusão sobre a necessidade de revalidação total ou parcial do processo produtivo. ....	128
3.2.    Lista dos atributos de qualidade que possam interferir na eficácia e segurança do medicamento, nos quais a mudança proposta tem potencial de impacto.....	128

3.3.	Análise de risco com discussão, baseada na avaliação de cada um dos atributos da qualidade listados no item 3.1 e na avaliação do enquadramento da mudança(s) pós-registro proposta(s) .....	129
3.4.	Definição do enquadramento da mudança proposta .....	129
4.	ASPECTOS DA QUALIDADE .....	129
4.1.	Considerações iniciais .....	129
4.1.1.	Avaliação do cumprimento das boas práticas de fabricação por todas as empresas envolvidas no(s) processo(s) de fabricação do lote teste. 129	129
4.1.2.	Declaração da manutenção e rastreabilidade dos documentos e resultados que instruíram a mudança pós-registro. ....	129
4.1.3.	Declaração de aprovação/ qualificação dos fabricantes de todas as matérias-primas envolvidas no processo produtivo. ....	129
4.1.4.	Declaração da qualidade das matérias-primas (fármacos, excipientes e embalagens) utilizadas no processo produtivo, a partir das análises realizadas e dos resultados obtidos. ....	130
4.2.	Avaliações e discussões críticas .....	130
4.2.1.	Equipamentos e processo produtivo .....	130
4.2.1.1.	Tamanho do lote e equipamentos utilizados na produção com avaliação da sua qualificação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento. ....	130
4.2.1.2.	Equipamento(s) aprovado (s)/proposto(s) na mudança (incluindo informações sobre as principais diferenças do desenho, marca e modelo dos equipamentos). ....	130
4.2.1.3.	Processo produtivo aprovado /proposto na mudança. ....	132
4.2.1.4.	Especificações estabelecidas para os parâmetros da produção. 132	132
4.2.1.5.	Etapas, testes e especificações do controle em processo. .	132
4.2.1.6.	Discussão do impacto geral da mudança baseada nos itens mencionados nessa seção de equipamentos e processo produtivo. ...	132
4.2.2.	Relatório sumário de validação do processo .....	132
4.2.2.1.	Códigos e versões do protocolo e relatório de revalidação de processo. 132	132
4.2.2.2.	Lotes utilizados na revalidação de processo. ....	132
4.2.2.3.	Avaliação do controle estatístico do processo. ....	133
4.2.2.4.	Resultado da revalidação do processo produtivo. ....	133
4.2.3.	Formulação.....	133

4.2.3.1. Formulação, considerando a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem. ....	133
4.2.3.2. Formulação, no que se refere à compatibilidade físico-química do(s) IFA(s) com os excipientes. ....	133
4.2.3.3. Proporcionalidade entre as concentrações. ....	133
4.2.3.4. Eficácia do sistema conservante e antioxidante. ....	133
4.2.3.5. Segurança de excipientes utilizados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração. ....	134
4.2.3.6. No caso de medicamentos genéricos e similares, a discussão sobre a formulação deve considerar as características do medicamento de referência e abordar os seguintes itens: ....	134
4.2.3.6.1. Comparação entre as formulações. ....	134
4.2.3.6.2. Características física/formato/aparência da forma farmacêutica. ....	134
4.2.3.6.3. Segurança de uso do excipiente nas diferentes vias de administração, caso existam outras opções de vias pleiteadas. ....	134
4.2.3.6.4. Quando aplicável, considerar as diferenças entre a apresentação comercial, os acessórios, o modo de uso, as condições de conservação e a embalagem. ....	134
4.2.4. IFA .....	134
4.2.4.1. Informações acerca da utilização do mesmo sistema da qualidade pelos fabricantes aprovados e propostos. ....	135
4.2.4.2. Informações sobre a mudança na rota de síntese com ênfase nas etapas do processo produtivo do IFA com potencial impacto nas propriedades físico-químicas do IFA. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula. ....	135
4.2.4.3. Impacto da alteração proposta no IFA na segurança, desempenho e qualidade do produto acabado, com foco nos seus atributos da qualidade. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula. ....	135
4.2.4.4. Prazo de validade e cuidados de conservação estabelecidos para o IFA. A empresa deve abordar os resultados dos estudos de estabilidade do(s) IFA(s), as condições de temperatura e umidade, testes, e especificações estabelecidas. ....	135

4.2.4.5.	Métodos analíticos de controle de qualidade do IFA. ....	135
4.2.4.6.	Apontar as divergências entre testes, métodos e especificações de controle de qualidade do(s) IFA(s), propostas pelo(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e pelo fabricante do medicamento. ....	136
4.2.4.7.	Impacto das divergências apontadas no item anterior em relação à avaliação da qualidade e finalidade de uso do IFA. ....	136
4.2.4.8.	Adequabilidade das metodologias analíticas. ....	136
4.2.5.	Métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do produto acabado e da embalagem .....	136
4.2.5.1.	Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) nas etapas e parâmetros críticos da metodologia analítica. ....	137
4.2.5.2.	Conclusão sobre a necessidade de nova validação ou validação parcial do método analítico. ....	137
4.2.5.3.	Códigos e versões dos protocolos e relatórios de validação ou validação parcial dos métodos analíticos. ....	137
4.2.5.4.	Aplicabilidade do método analítico proposto/ aprovado. ....	137
4.2.5.5.	Melhoria do método analítico proposto. ....	137
4.2.5.6.	Adequabilidade da metodologia analítica. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação da metodologia. ....	137
4.2.5.7.	No caso de apresentação de novo relatório de validação, número(s) do(s) lote(s) utilizado(s) no(s) estudo(s). ....	138
4.2.5.8.	Para o ensaio de dissolução, a discussão também deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos, tais como: meio de dissolução, uso de tensoativos, aparato, rotação, filtros, âncoras, desaeração do meio, dentre outros, bem como o valor de Q e o(s) tempo(s)/ponto(s) de coleta propostos. ....	138
4.2.6.	Controle de qualidade do medicamento .....	138
4.2.6.1.	Adequabilidade e suficiência dos testes e especificações estabelecidos para a liberação do lote, confirmando a sua capacidade de assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança. ....	138
4.2.6.2.	Conclusão e avaliação crítica sobre os resultados e desfechos de todos os ensaios de controle de qualidade do produto com as alterações propostas. ....	139
4.2.7.	Estudo de estabilidade do medicamento .....	139
4.2.7.1.	Número do(s) lote(s) do medicamento utilizado(s) para os estudos de estabilidade. ....	139

4.2.7.2. Prazo de validade e acondicionamentos estabelecidos para o produto, baseado no protocolo, nos resultados e na avaliação de tendência de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração, estabilidade após reconstituição/diluição, estabilidade em uso e fotoestabilidade realizados.....	139
4.2.7.3. Métodos analíticos utilizados e sua potencial seletividade para teor. 139	
4.2.7.4. Especificações estabelecidas e testes realizados no estudo, confirmando sua adequabilidade e suficiência para assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança durante todo o seu prazo de validade.....	139
4.2.7.5. Caso exista divergência entre o protocolo do estudo e condições da realização do estudo de estabilidade, fotoestabilidade, estabilidade após reconstituição/diluição e estabilidade em uso, a empresa deverá informar e avaliar o impacto da(s) divergência(s) nos resultados obtidos.....	140
4.2.7.6. Caso exista divergência entre a data em que o produto foi retirado da câmara climática e a data da realização de cada teste, a empresa deve discutir o impacto dessa divergência na avaliação de tendência dos resultados.....	140
4.2.7.7. Para os casos das mudanças pós-registro que seja possível a apresentação de protocolo de estudo de estabilidade, a empresa deverá realizar a avaliação citada no item 4.2.7.5 e 4.2.7.6 após a conclusão do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração. Esta avaliação será enviada à ANVISA no HMP após a conclusão do estudo de estabilidade. ....	140
4.2.8. Embalagem.....	140
4.2.8.1. Adequabilidade das embalagens escolhidas. A empresa deverá abordar os estudos realizados e os resultados das avaliações de compatibilidades físico-química e microbiológica das embalagens primária, secundária funcional e do envoltório intermediário utilizados no produto acabado.....	140
4.2.8.2. Adequabilidade do material de embalagem ao produto. ....	141
4.2.8.3. Adequabilidade entre o acessório, a indicação de uso e a posologia.....	141
4.2.8.4. Migração de componente(s) do(s) material(is) de embalagem(ns) para o produto. ....	141
4.3. Ensaios realizados no estudo de comparabilidade in vitro .....	141

4.3.1.	Conclusão e racional para a decisão sobre a realização dos estudos de comparabilidade in vitro com as combinações possíveis entre as condições registradas e a(s) mudança(s) propostas. ....	141
4.3.2.	Adequabilidade do método desenvolvido e as especificações adotadas. A empresa deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos tais como: os tempos/pontos de coleta propostos e sua adequabilidade para avaliação do processo/velocidade de dissolução/liberação. ....	141
4.3.3.	No caso de utilização de método farmacopeico, abordar a avaliação sobre a adequabilidade do método para o produto de interesse. ....	141
4.3.4.	Adequabilidade do método. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação do método. ....	142
4.3.5.	Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade in vitro entre o medicamento teste e o medicamento comparador. ....	142
4.4.	Nos casos em que sejam propostos mais de um local de fabricação de medicamento, mais de um local de fabricação de fármaco, mais de processo produtivo ou mais de uma forma de acondicionamento, entre outras alterações, apresentar discussão acerca das provas requeridas ou justificativa técnica com informações e histórico que possam justificar a ausência das provas, contemplando todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as mudanças propostas, quando aplicável.....	142
4.5.	Informações adicionais .....	142
4.5.1.	Bioisenção .....	142
4.5.1.1.	Avaliação sobre os dados de literatura apresentados para fins da bioisenção de outras dosagens, devendo ser abordada a linearidade farmacocinética. ....	142
4.5.1.2.	Solubilidade do fármaco nas condições descritas pela RDC nº. 37/2011. ....	142
4.5.1.3.	Classificação biofarmacêutica (BCS), apresentando a fonte dos dados encontrados na literatura. ....	143
4.5.1.4.	Avaliação dos estudos de perfil de dissolução. ....	143
4.5.1.5.	Avaliação da formulação e características do produto para fins da bioisenção. ....	143
4.5.1.6.	Conclusão sobre a bioisenção. ....	143
5.	OUTROS ASPECTOS.....	143
5.1.	Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência .....	143

5.1.1.	Breve resumo das etapas do estudo, devendo ser indicado se houve alguma ocorrência relevante.....	143
5.1.2.	Avaliação sobre a adequabilidade do desenho do estudo. ...	144
5.1.3.	Caso tenha ocorrido alguma ocorrência relevante, a empresa deverá avaliar o impacto da ocorrência nos resultados obtidos. ....	144
5.1.4.	Avaliação das etapas: clínica, bioanalítica e estatística dos estudos comparativos in vivo. ....	144
5.1.5.	Informar o modelo estatístico utilizado na análise. ....	144
5.1.6.	Informar os intervalos de confiança encontrados para C <sub>max</sub> e ASC e o resultado final do estudo. ....	144
5.1.7.	Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade in vivo. ....	144
5.2.	Dados Não Clínicos e Clínicos .....	145
5.2.1.	Visão geral dos estudos não clínicos.....	145
5.2.1.1.	Descrever a estratégia para o desenvolvimento dos estudos não clínicos e discutir e justificar quaisquer desvios. ....	145
5.2.1.2.	Informar acerca de guias específicos utilizados para a condução dos estudos e quanto ao cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e discutir e justificar quaisquer desvios. 145	
5.2.1.3.	Descrever qualquer associação entre achados não clínicos e características de qualidade do medicamento e os resultados dos estudos clínicos. ....	145
5.2.1.4.	Descrever sucintamente as impurezas e produtos de degradação presentes no insumo farmacêutico ativo (IFA) e no medicamento e seu potencial efeito farmacológico e toxicológico, bem como justificar os limites de impurezas e produtos de degradação propostos. ....	145
5.2.1.5.	Discutir quaisquer implicações quanto a eventuais diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impurezas entre o composto utilizado nos estudos não-clínicos e o medicamento a ser comercializado. ....	146
5.2.1.6.	Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos e quaisquer desvios em relação a guias disponíveis, quando aplicável, caso sejam utilizados dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente. ....	146
5.2.2.	Visão geral dos estudos clínicos .....	146

5.2.2.1.	Descrever resumidamente o desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo avaliação crítica quanto à racionalidade do delineamento dos estudos. ....	146
5.2.2.2.	Informar acerca do cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos estudos clínicos. ....	146
5.2.2.3.	Apresentar um panorama breve dos resultados clínicos, incluindo limitações importantes (ex. ausência de utilização de um comparador ativo especialmente relevante, ou ausência de informação com relação a alguma população de pacientes, desfechos pertinentes ou uso de terapia combinada). ....	147
5.2.2.4.	Apresentar uma avaliação dos benefícios e riscos com base nas conclusões dos estudos clínicos relevantes, incluindo a interpretação de como os resultados de eficácia e segurança suportam as doses e indicações propostas e uma avaliação de como o texto de bula e outras ferramentas irão informar os benefícios e gerenciar os riscos. ....	147
5.2.2.5.	Apontar os problemas específicos de eficácia e segurança encontrados durante o desenvolvimento e como foram avaliados e resolvidos. ....	147
5.2.2.6.	Discutir os problemas não resolvidos, justificando por que não devem ser considerados como impeditivos da aprovação, e descrever planos para resolvê-los. ....	147
5.2.2.7.	Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos, forma farmacêutica, concentração, indicações e posologia, caso sejam utilizados, quando aplicável, dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente. ....	147
5.3.	Bula e rotulagem .....	149
5.3.1.	Impacto da mudança(s) nas informações da bula do medicamento. ....	149
5.3.2.	Impacto da mudança(s) nas informações da rotulagem do medicamento. ....	149
6.	CONCLUSÃO .....	149
6.1.	Conclusões sobre a implementação/proposta da(s) mudança(s) frente à manutenção dos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança. ....	149
6.2.	Responsáveis das áreas envolvidas na mudança proposta: .....	149
7.	HISTÓRICO DE VERSÕES DE PATE .....	150

## 1. INTRODUÇÃO

Os investimentos em Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação (P, D & I) em medicamentos avançam num ritmo constante, mas os desafios para financiar o acesso a tais bens são crescentes. Nem todos os países possuem o encargo de financiar o acesso aos medicamentos. Aliado a este fato, a desaceleração do crescimento econômico e da limitação de recursos, colocam em constante desafio as políticas públicas na área da saúde. O mundo enfrenta esses desafios e cada país, de acordo com sua conjuntura, aborda a questão de forma peculiar (IMS, 2016).

De acordo com a consultoria internacional de marketing farmacêutico, *Intercontinental Marketing Services Health* (2016), desde 2011, a expansão global do volume de medicamentos utilizados tem sido essencialmente impulsionada pelos mercados farmacêuticos, onde o volume cresceu 37,5% em cinco anos, ou 7% ao ano, contra 2% no total em cinco anos em todos os outros mercados.

No Brasil, para que algum medicamento, inclusive os importados, seja industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo, deve ser previamente avaliado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de acordo com os requisitos legais e registrado no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976)

Para a obtenção do registro de um medicamento, a empresa interessada deve apresentar além de documentos comprobatórios de segurança e eficácia do produto, o Certificado de Boas Práticas de Fabricação emitido pela Anvisa.

Em função de razões econômicas, melhorias relacionadas à qualidade, segurança e eficácia ou devido a inovações tecnológicas, segundo Soares (2006), podem ser requeridas alterações no registro do medicamento concedido pela Anvisa no Ministério da Saúde (MS). Havendo a necessidade de realizar qualquer modificação na elaboração do produto ou na embalagem, o titular do registro deverá submeter à Anvisa a solicitação de alteração no registro do produto, de acordo com os assuntos previstos para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de medicamentos da legislação vigente (ANVISA, 2016a).

A fim de normalizar e fiscalizar as alterações requisitadas pelas indústrias detentoras de registro de medicamentos a Anvisa emite resoluções. A partir de 07

abril de 2016, entrou em vigor a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 73 para medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos classificados<sup>1</sup> como novos, similares e genéricos. Essa RDC refere-se ao “Regulamento Técnico que estabelece os procedimentos para mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos”.

A edição dessa resolução visou, dentre outros objetivos, possibilitar a inserção de assuntos de implementação imediata de menor risco sanitário e alinhar com os Guias Internacionais das principais agências reguladoras, principalmente *European Medicines Agency (EMA)*, *Health Canada* e *Food and Drug Administration (FDA)*. Tal medida pretende aumentar o número de mudanças auto avaliáveis (implementação imediata) e reduzir o tempo para implementação de todas as mudanças pós-registro. Para garantir que tais alterações pós-registro não interfiram na qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, a Anvisa consolidou o Histórico de Mudança do Produto (HMP) como um documento formal e criou o Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) através da RDC nº 73/2016 (ANVISA, 2016b).

O PATE foi delineado a fim de ser utilizado como uma ferramenta de qualidade (ANVISA, 2016g). É um documento referente à avaliação crítica e multidisciplinar a ser realizada pela empresa detentora do registro, referente à mudança pós-registro pretendida para o medicamento.

A RDC nº 73/2016 também apresentou um novo conceito de responsabilidade compartilhada cuja finalidade foi tornar o setor regulado mais responsável acerca das alterações pleiteadas e respectivas provas a serem apresentadas para cada mudança pós-registro (ANVISA, 2016b).

A constatação de irregularidades nas petições de implementação imediata poderá suspender a empresa da realização do procedimento simplificado de

---

<sup>1</sup> A classificação dos medicamentos refere-se as suas características e se dá de acordo com o tipo de registro realizado no Ministério da Saúde.

O termo medicamento novo é utilizado para se referir a medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, associados ou não.

Medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Medicamento Genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência podendo, com este, ser intercambiável.

mudanças pós-registro por um ano, a partir da data de publicação da decisão de suspensão, de implementar modificações pós-registro sem a autorização prévia da Anvisa, para qualquer medicamento de sua titularidade, conforme descrito pela RDC nº 73/2016.

Os diversos aspectos expostos nessa introdução foram evidenciados após um levantamento de todo arcabouço legal sanitário para as indústrias farmacêuticas brasileiras, no que tange as alterações de pós-registro de medicamentos novos, similares e genéricos, a fim de que se efetue uma análise de suas implementações imediatas exigidas nos termos da RDC nº 73/2016 e que se proponha um fluxograma para a elaboração do Parecer de Análise Técnica da Empresa.

A fim de apresentar todos os dados de interesse para a presente dissertação, a mesma está dividida em:

- Capítulo 1: Introdução. Introduz ao leitor a importância dos medicamentos e a relevância do tema pós-registro de medicamentos novos, similares e genéricos no Brasil.
- Capítulo 2: Revisão Bibliográfica. Este capítulo trata do embasamento teórico acerca da indústria farmacêutica, inovação, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, bem como registro e pós-registro de medicamentos, controle de mudanças e risco sanitário.
- Capítulo 3: Justificativa. Desenvolve-se neste capítulo a argumentação para o desenvolvimento da avaliação regulatória de pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares.
- Capítulo 4: Objetivos, geral e específicos. Apresenta as metas a serem alcançadas nesta dissertação como a análise do arcabouço regulatório de pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares e a proposta de um fluxograma de atividades para execução do PATE.
- Capítulo 5: Metodologia. Descreve que os objetivos foram atingidos através de levantamento bibliográfico e utilização de alguns Softwares como o Bizagi versão 3.0.0.011 e Microsoft Office Word 2016®.
- Capítulo 6: Discussão e resultados. Neste são apresentadas as análises dos dados levantados com relação a pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares como o histórico das legislações relacionadas, as alterações e requisitos originados pela norma vigente, RDC nº 73/2016.

Também é apresentado o fluxograma de atividades para preenchimento do PATE bem como o guia de preenchimento padrão do modelo de PATE da Anvisa.

- Capítulo 7: Conclusão. Este capítulo descreve o fechamento da discussão e resultados e ainda declara sugestões de melhoria para a RDC nº 73/2016.
- Capítulo 8: Recomendações para trabalhos futuros. Trata-se de sugestões a serem estudadas no que tange a celeridade processual para os peticionamentos de pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares.
- Capítulo 8: Referências bibliográficas. Este capítulo contém todas as referências utilizadas para a elaboração de todos os dados apresentados.
- Capítulo 9: Apêndice I: Divergências de documentação requerida pela RDC nº 73/2016 para as mudanças de implementação imediata em relação à documentação solicitada pela legislação anterior, RDC nº 48/2009.
- Capítulo 10: Apêndice II: Proposta de guia de preenchimento padrão do modelo de PATE da Anvisa.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Indústria farmacêutica

Após a segunda Guerra Mundial ocorreu a introdução maciça de novos fármacos, que trouxeram à população possibilidade de cura para enfermidades até então fatais, sobretudo no campo de doenças infecciosas, segundo Nascimento (2003 *apud* MELO, RIBEIRO, STORPIRTS, 2006). E então, a partir de 1990, com o aumento da eficiência da prevenção de doenças e atendimento médico, a expectativa de vida que era menor que quarenta anos até a década de 40, ultrapassou os sessenta e cinco anos (WHO, 1997 *apud* MELO, RIBEIRO, STORPIRTS, 2006).

Segundo Soares (2014), a indústria farmacêutica leva, aproximadamente, de 10 a 12 anos desde a fase da descoberta de um novo fármaco e a identificação do alvo farmacológico até trazer o medicamento ao mercado. O medicamento tem um ciclo de vida composto por várias fases que se podem dividir em duas etapas fundamentais, a etapa de pré-comercialização e a etapa de pós-comercialização do medicamento.

Durante a fase pré-comercialização, geralmente, apenas uma em cada 3000 moléculas investigadas chegam ao mercado com um gasto médio de cerca de 200 milhões de dólares. Numa fase inicial o novo medicamento é testado em laboratório e em estudos com animais, depois dos testes pré-clínicos, a fase seguinte é a experimentação clínica. O passo seguinte é o registro do medicamento para que este seja comercializado no mercado, registro este que deve ser efetuado junto da autoridade reguladora da saúde do país (SOARES, 2014).

A partir daí, são realizados os também conhecidos por “estudos pós comercialização”, isto é, após a aprovação regulamentar do medicamento, nestes ensaios clínicos são coletadas variadíssimas informações acerca de benefícios, riscos a longo prazo e otimização do seu uso (PFIZER, 2014 *apud* SOARES, 2014).

O medicamento é objeto de relevante importância tanto para a sociedade quanto para o Estado, porém sua produção tem sido dominada por poucas indústrias líderes. Muitas passaram pelo processo de fusões que iniciou na década

de 80 a fim de atingir seus objetivos estratégicos de aumentar a rentabilidade e fazer investimentos de maior porte. A concentração em grandes mercados com a participação de número reduzido de empresas é uma das principais características do mercado farmacêutico internacional (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006).

Entre os setores industriais, a cadeia farmacêutica é uma das mais inovadoras. Esse processo de inovação se caracteriza não só por pesquisa e desenvolvimento para a busca de novos fármacos, assim como pelos riscos, incertezas (regulatória, mercadológica) e requer investimentos financeiros elevados. Em contrapartida, o setor farmacêutico é um dos mais rentáveis em escala global, e, por isso, é dos mais competitivos. Esta competição por aumento da rentabilidade vem levando as *Big Pharmas* a sucessivas fusões ou a adquirirem empresas menores, como se observou em tempos recentes (PINTO & BARREIRO, 2013).

A expectativa é de que o volume total de medicamentos consumidos globalmente aumentará cerca de 3% anualmente até 2021, apenas ligeiramente mais rápido do que os deslocamentos populacionais e demográficos, mas impulsionado por fatores muito diferentes em todo o mundo. Os gastos com medicamentos crescerão entre 4% e 7%, impulsionados principalmente por novos medicamentos nos mercados desenvolvidos e pelo aumento do volume nos mercados farmacêuticos emergentes. Os gastos com medicamentos globais chegarão a quase US\$ 1,5 trilhão até 2021, em uma base de preço de faturamento (IMS, 2016).

Os EUA continuarão como o maior mercado farmacêutico do mundo que vem crescendo a 6,9% nos últimos cinco anos e prevê-se um crescimento de 6% a 9% nos próximos cinco anos. A China manteve o ritmo do crescimento do mercado norte-americano, enquanto nenhum outro mercado global o fez. Já os mercados de *pharmerging*<sup>2</sup> irão compor 9 dos 20 principais mercados (IMS, 2016).

Nesse panorama global, de acordo com a estimativa do IMS (2016), o Brasil deve mover-se de décimo, em 2011, para quinto mercado mundial até 2021, como pode ser observado na Figura 1.

---

<sup>2</sup> *Pharmerging*: termo criado pelo IMS Health para definir os mercados emergentes com elevado potencial de crescimento na indústria farmacêutica composto por sete países China, Brasil, Rússia, Índia, Coreia do Sul, México e Peru. (IMS, 2016).

POSIÇÃO	2011	ÍNDICE	POSIÇÃO	2016	ÍNDICE	POSIÇÃO	2021	ÍNDICE
1	EUA	100	1	EUA	100	1	EUA	100
2	JAPÃO	24	2	↑ CHINA	26	2	CHINA	24
3	↑ CHINA	20	3	↓ JAPÃO	19	3	JAPÃO	20
4	ALEMANHA	11	4	ALEMANHA	10	4	ALEMANHA	11
5	↓ FRANÇA	10	5	FRANÇA	7	5	↑ BRASIL	10
6	ITÁLIA	7	6	ITÁLIA	6	6	↑ REINO UNIDO	7
7	REINO UNIDO	6	7	REINO UNIDO	6	7	↓ ITÁLIA	6
8	ESPAÑA	6	8	↑ BRASIL	6	8	↓ FRANÇA	6
9	CANADÁ	5	9	↓ ESPAÑA	5	9	↑ ÍNDIA	5
10	↑ BRASIL	5	10	↓ CANADÁ	4	10	↓ ESPAÑA	5
11	↓ COREIA DO SUL	3	11	↑ ÍNDIA	4	11	↓ CANADÁ	3
12	AUSTRÁLIA	3	12	AUSTRÁLIA	3	12	↑ COREIA DO SUL	3
13	ÍNDIA	3	13	↓ COREIA DO SUL	3	13	↑ RÚSSIA	3
14	↓ MÉXICO	2	14	↑ RÚSSIA	3	14	↑ TURQUIA	2
15	↑ RÚSSIA	2	15	↓ MÉXICO	2	15	↓ AUSTRÁLIA	2
16	↑ POLÓNIA	2	16	↑ TURQUIA	2	16	↓ MÉXICO	2
17	↑ ARGENTINA	2	17	↓ POLÓNIA	1	17	↑ ARÁBIA SAUDITA	2
18	↓ PAÍSES BAIXOS	2	18	↑ ARÁBIA SAUDITA	1	18	↓ POLÓNIA	2
19	↓ BÉLGICA	2	19	↑ ARGENTINA	1	19	ARGENTINA	2
20	↓ SUÍÇA	2	20	SUÍÇA	1	20	↑ EGITO	2

*Notas: Ranking baseado na taxa constante do dólar. Argentina com base nas taxas e câmbio variáveis devido à hiperinflação (dólares). Os índices são calculados com base nas projeções dos gastos em dólares reajustados de acordo com o período.*

*Fonte: QuintilesIMS Institute, Perspectiva do Mercado de Medicamentos até 2021. Dados de dezembro de 2016.*

Figura 1 – Ranking do Mercado Farmacêutico Mundial

Fonte: Interfarma, 2017

O complexo farmacêutico brasileiro é composto por divisões de indústrias multinacionais, nacionais e um pequeno grupo de biotecnologia (AVILA, 2004; SANTOS, 2010; FRANÇOSO, 2011). De acordo com Bermudez *et al* (2006), existem aproximadamente quatrocentas empresas farmacêuticas no Brasil. Dessas, vinte multinacionais dominam cerca de 80% do mercado, enquanto as 380 empresas de capital nacional são responsáveis por aproximadamente 20% do faturamento total.

O crescimento da indústria farmacêutica no Brasil vem sendo impulsionado nos últimos anos pela ascensão de uma categoria específica, que ganha cada vez mais força por diversos fatores, tendo como destaque a acessibilidade no preço de aquisição: os medicamentos genéricos (ANDRADE, 2014). Segundo dados da Anvisa (2016), até 03 de agosto de 2016, 114 empresas são detentoras dos 3.800 registros de medicamentos genéricos existentes no país (ANVISA, 2016c).

Para Pinto & Barreiro (2013) o Brasil apresenta alguns pontos críticos, como não haver no país laboratórios de escalonamento primário<sup>3</sup>, certificados e capacitados para adaptarem as rotas de síntese de moléculas desenvolvidas nas bancadas dos laboratórios acadêmicos. Em contrapartida, como ponto positivo, há a

<sup>3</sup> Escalonamento primário é realizado na fase pré-clínica para avaliação da toxicidade aguda e crônica do medicamento. Ampliação da síntese do medicamento da fase de desenvolvimento para a produção em maior quantidade (BARREIRO & FRAGA, 2015).

criação das Parcerias Público-Privadas (PPPs) para estimular as farmoquímicas brasileiras a superarem a estagnação tecnológica atual e a aumentarem a produção de medicamentos e, conseqüente, redução das importações do setor farmacêutico.

Atrelado a esses dados, há uma característica peculiar da indústria farmacêutica brasileira, segundo Bermudez *et al* (2006), existe um parque público de laboratórios de abrangência nacional voltado para a produção de medicamentos primordialmente destinados aos programas de saúde pública em assistência farmacêutica, eles são os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO). Esses LFO agem não somente na manufatura, mas também são estratégicos como indutores de políticas, desenvolvimento de formulações e de novos fármacos e, ainda, como regulador de preços no mercado nacional (MAGALHÃES; ANTUNES; BOECHAT, 2011).

Os LFO apesar dos diversos portes e características técnicas, administrativas e financeiras visam a produção de medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para atender a demanda do Sistema Único de Saúde (SUS) (MAGALHÃES; ANTUNES; BOECHAT, 2011).

De acordo com os mesmos autores, foram identificados vinte e três LFO ativos. Eles estão distribuídos pelas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, compondo a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos. O Brasil é um dos poucos países a possuir um parque público estatal de produção de medicamentos instalado em várias regiões do território nacional (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006).

Considerando todo o embasamento exposto, pode-se afirmar que a indústria farmacêutica é um setor baseado em ciência, cuja principal fonte de inovação e diferenciação dos produtos resulta de novos conhecimentos gerados a partir da infraestrutura de ciência e tecnologia (C&T) e das atividades de P&D das empresas (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006), pelas universidades internacionais e nacionais (PINTO & BARREIRO, 2013), e pelos componentes característicos da indústria farmacêutica nacional como: Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROFARMA), Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) e LFO (TORRES, 2016).

## 2.2. Inovação

Segundo Roman & Puett Júnior (1983), a invenção está relacionada à concepção de uma ideia. Assim como o conceito de Schumpeter (2000) que afirma que a invenção é a criação de um processo, técnica ou produto inédito que só vira inovação ao ser colocada no mercado.

Para o conceito de novidade, o primeiro dos requisitos a ser considerado está relacionado ao desenvolvimento (no âmbito intelectual) que deverá ser proporcionado pela nova tecnologia, produto ou processo que está sob análise. Desta forma, este produto ou processo deve alcançar algum incremento na capacidade produtiva até então disponível à sociedade, na medida em que deve representar um passo além no setor tecnológico ou industrial ao que se destina (BARBOSA, 2002). Ou seja, os requisitos de novidade são atividade inventiva e aplicação industrial (BRASIL, 1996).

Já o conceito de inovação é a aplicação de uma ideia ou invenção com fins econômicos (ROMAN & PUETT JÚNIOR, 1983). É a introdução de novos métodos técnicos, produtos, fontes de abastecimento e formas de organização industrial (SCHUMPETER, 2000).

De acordo com Queiroz e Vasconcelos (2008) há dois tipos de inovação: a radical e a incremental. A inovação radical significa fazer mudanças significativamente diferentes em produtos, serviços ou processos “fazer o que fazemos de forma diferente”. Já a inovação incremental pode ser definida por pequenas melhorias em produtos, serviços ou processos existentes “fazer o que já se faz, só que melhor” (BESSANT; TIDD, 2009).

De acordo com Porter (1985 *apud* SANTOS, 2010), a liderança tecnológica é estrategicamente desejável, porém o pioneirismo pode ser arriscado uma vez que requer fortes investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), desenvolvimento de mercado e educação dos consumidores. No entanto, quando a competição é realizada por um seguidor, a empresa em geral copia as tecnologias concorrentes e promove inovações incrementais. De qualquer maneira, o seguidor pode estar em desvantagem competitiva, uma vez que em geral é o líder que estabelece as regras de concorrência (ZAHRA, 1996 *apud* SANTOS, 2010).

Percebe-se na indústria farmacêutica, nos últimos anos, uma tendência de crescimento de inovações incrementais. A exemplo desta prática há os medicamentos *me too*, que são medicamentos que possuem pequenas variações do medicamento original, pois empregam mecanismos de ação semelhantes ou similares, ou têm uma estrutura química relacionada (embora não idêntica). Comparando-se com o pioneiro, o medicamento *me too* é um seguidor do mercado, um participante tardio que oferece uma solução terapêutica que é muito próxima do medicamento pioneiro. Normalmente, eles têm preços em níveis próximos, ou ligeiramente inferiores ao preço do medicamento pioneiro. Há ainda os medicamentos *follow on*, diferentemente dos medicamentos *me too* (desenvolvimento paralelo, lançamento tardio, sem previsão da empresa), eles têm seu lançamento programado para ocorrer após o medicamento pioneiro. Esses medicamentos podem trazer melhorias incrementais e constituem a maioria das novas introduções de medicamentos (PETROVA, 2014).

Frenkel (2002), também define medicamentos *me too* como aqueles produtos lançados posteriormente ao produto original, com características químicas diferentes, mas atividade terapêutica semelhante. As empresas são incentivadas a desenvolver melhorias incrementais que envolvem investimentos e riscos significativamente menores e podem ser utilizados como instrumentos para evitar a competição, em função dos direitos de patentes.

De acordo com Ornellas & Noronha (2016), a legislação brasileira estabelece que novo é tudo aquilo que ainda não pertence ao estado da técnica. Nesse sentido, a regra geral preconiza que o objeto da patente – produto ou processo – não deve ter sido revelado em nenhum lugar, antes de efetivado o seu depósito no órgão competente – Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) – ou que seja de prioridade mais antiga.

No Brasil, a proteção da propriedade industrial é disciplinada pela Lei nº 9.279/1996 e abrange os direitos relativos à concessão de patentes para invenções e modelos de utilidade. A proteção patentária é classificada a partir de dois critérios: o primeiro diz respeito ao fim que se dedicam, enquanto o segundo ao objeto que protegem (ORNELLAS & NORONHA, 2016).

O privilégio do patenteamento, segundo Ornellas e Noronha (2016), é justificado como recompensa financeira recebida pelo seu criador ou titular em

incentivar as inovações e elevar o nível tecnológico das indústrias do setor envolvido, através da reposição dos valores investidos em pesquisa e desenvolvimento. Em contrapartida, com relação aos produtos e processos farmacêuticos, há oposição à proteção patentária, pois esses bens são de interesse da saúde pública e essenciais para o bem-estar das populações (CASSIER, 2004).

De acordo com Bermudez *et al* (2006), a produção de medicamentos no Brasil é dominada pela indústria transnacional, que apesar da alta margem de lucro, praticamente não investe em P&D. Segundo Pogge (2008), há dois motivos para o custo fixo do desenvolvimento de um medicamento novo ser extremamente alto: é muito caro pesquisar e aperfeiçoar um novo remédio e depois submetê-lo a provas clínicas minuciosas e aos processos de aprovação nacional. Além disso, muitas vezes a invenção não se transforma em inovação, ou seja, não leva a um produto comercializável. Isso eleva o custo de P&D por novo medicamento comercializável a algo em torno de meio bilhão de dólares ou mais.

Considerando o contexto, há a possibilidade das indústrias farmacêuticas buscarem a extensão da proteção patentária para medicamentos cuja patente original expirou ou está por expirar, conhecido como patente de segundo uso médico. Este tipo de patenteamento visa proteger um novo uso terapêutico para um princípio ativo já conhecido. Mas, de acordo com Correa (2016), patentes de segundo uso médico não podem ser concedidas porque não são invenções. Neste caso, seria a descoberta de uma propriedade intrínseca de um componente já patenteado.

Em julho de 2016, o INPI editou a Resolução nº 169, que institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade. Este documento, determinou, por exemplo, que na “determinação da atividade inventiva de uma invenção de novo uso de um produto conhecido, usualmente os seguintes fatores precisam ser considerados: a proximidade o campo técnico do novo uso com o do uso anterior e o efeito técnico inesperado do novo uso” (ORNELLAS & NORONHA, 2016).

## **2.3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), registro e pós-registro de medicamentos**

### **2.3.1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária tem um vasto campo de atuação sobre diversos assuntos como agrotóxicos; alimentos; cosméticos; laboratórios analíticos; alimentos; portos, aeroporto e fronteiras; produtos para a saúde; saneantes; sangue, tecidos, células e órgãos; serviços de saúde; tabaco; e farmacopeia (BRASIL, 1999).

A história da vigilância sanitária brasileira priorizou dois desses assuntos: medicamentos e alimentos, devido a uma série de eventos não muito promissores relacionados à saúde pública tais como: a disseminação da AIDS, evidenciando negligências no controle das atividades hemoterápicas entre os anos 80 e 90; a morte do presidente Tancredo Neves, em 1985, provocando suspeitas a respeito das deficiências no controle das infecções hospitalares; e o acidente radioativo de Goiânia, em 1987, demonstrando a fragilidade das políticas e sistemas de controle na área de radiações (ANVISA, 2016d).

Nota-se que o Estado está envolvido nessa questão desde a década de 70 com a edição da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Por conseguinte, pode-se elencar a Constituição Federal de 1988, tratando das atribuições do Sistema Único de Saúde (SUS) e a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, dispendo sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde. Porém, apenas no final dos anos 90, quando estabelecida a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes através da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, foi definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e criou-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Com este marco, o Estado realmente assumiu a normalização e o controle dos serviços de saúde (ANVISA, 2016e).

Segundo Almeida & Xavier (2012), na década de 90 o Brasil passou por uma revisão quanto ao seu papel social e econômico. A dificuldade financeira do Estado enquanto agente econômico resultou na redução desse papel que optou por atuar, precipuamente, como agente normativo e regulador da atividade econômica. Essa

mudança de paradigma culminou com a institucionalização do Programa Nacional de Desestatização.

A partir da efetivação do programa de desestatização, a atividade econômica passou a se concentrar, principalmente, nas mãos da iniciativa privada. Dessa forma houve a necessidade do Estado permanecer vigilante em relação a aspectos, como por exemplo, quanto aos direitos do consumidor, risco de formação de monopólios, qualidade dos serviços prestados, dentre outros (ALMEIDA & XAVIER, 2012).

Diante desse panorama, vieram a lume as agências reguladoras, inspiradas em suas congêneres norte-americanas, com a função principal de controlar, em toda a sua extensão, a prestação dos serviços públicos e o exercício de atividades econômicas, bem como a própria atuação das pessoas privadas que passaram a executá-los, inclusive, impondo sua adequação aos fins colimados pelo Governo e às estratégias econômicas e administrativas que inspiraram o processo de desestatização (CARVALHO FILHO, 2009 *apud* ALMEIDA & XAVIER, 2012).

Dentre as agências reguladoras surgidas nesse contexto histórico, a Anvisa é uma autarquia sob regime especial vinculada ao Ministério da Saúde com a missão de “Proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso.” (ANVISA, 2017a).

Ela tem a competência, dentre outras, de estabelecer normas, conceder o registro de medicamentos às empresas importadoras, às empresas que terceirizam a fabricação e/ou aos fabricantes destes produtos no país, assim como atuar e aplicar penalidades previstas em Lei. Tais empresas ou fabricantes são devidamente legalizados por autorizações de funcionamento, emitidas pelas autoridades sanitárias a nível nacional (Anvisa) e a nível estadual (Vigilância Sanitária – Visa).

A Anvisa publica atos como Instrução Normativa (IN), Instrução Normativa Conjunta (INC), Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), Resolução (RES), Resolução específica em caráter normativo (RE), Portaria (PRT) e Guia, que se diferem pelo nível de operacionalização compreendido.

De acordo com a definição descrita na Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, as RDC são atos de regulamentação e regulação de produtos e serviços, relativos às competências da Anvisa e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária,

bem como as intervenções. Elas são aprovadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) e expedida pelo Diretor-Presidente.

Já as RE têm um caráter autorizativo, pois concedem, indeferem, suspendem autorizações de funcionamento e registro de produtos. São expedidas por um dos diretores da Anvisa, de acordo com o assunto (ANVISA, 2013).

No quadro 1, podem ser evidenciadas algumas características diferentes entre RDC e RE uma vez que são aplicáveis para diferentes propósitos.

<b>Tipo de Resolução</b>	<b>Em que dia é publicada?</b>	<b>Em que parte do DOU é publicada?</b>	<b>Conteúdo</b>
RE	Em regra, sempre às segundas-feiras. (Não é possível informar a data provável de publicação. O interessado deve acompanhar as publicações em DOU, no portal da Imprensa Nacional).	Seção 1	Defere/indefere as solicitações de autorizações de funcionamento e registros de produto.  Apresenta as retificações de publicação.
		Suplemento Anvisa	Contém o anexo da Resolução RE, que apresenta a listagem completa das empresas que tiveram seus pedidos deferidos ou indeferidos pela Anvisa
RDC	Qualquer dia útil	Seção 1	Atos de caráter normativo

Quadro 1 – Características diferentes entre RE e RDC

Fonte: Adaptado de desconhecido, FAC – Anvisa, 2013 (2016).

### 2.3.2. Registro de medicamentos

Mediante requerimento prévio do interessado, pagamento de retribuição e aferição do cumprimento das condições, exigências e procedimentos para tal fim previstos em Lei, regulamento ou instrução do órgão competente (BRASIL, 1976)., a autoridade sanitária competente registra os produtos sujeitos à vigilância sanitária, incluindo os medicamentos, para que esses possam ser comercializados (SOUSA, CASTILHO, FRANÇA, 2015).

De acordo com a Lei nº 6.360/76, o registro é definido como:

*Inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que*

*trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem.*

Para a regulamentação dessa Lei, foi publicado o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, o qual foi revogado pelo Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013. Esse decreto trouxe também a responsabilização das empresas titulares de registro, fabricantes ou importadoras, de garantir e de zelar pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos até o consumidor final, para evitar riscos e efeitos adversos à saúde.

A fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos, a Anvisa editou a RDC nº 60/2014, o regulamento técnico que estabelece os requisitos mínimos não só para a concessão, mas também para a renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos<sup>4</sup>, classificados como novos, genéricos e similares, visando (BRASIL, 2014).

Há outras normas que regulamentam tanto o processo de registro como o de pós-registro de outras classes de medicamentos como, por exemplo, a RDC nº 49/2011, para alterações e inclusões pós-registro dos produtos biológicos, mas o assunto de interesse para a presente dissertação refere-se a medicamentos classificados como novos, genéricos e similares.

O dossiê para registro de um medicamento com princípio ativo sintético e semissintético, classificado como novo, genérico ou similar no Ministério da Saúde, conforme disposto pela RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, deve conter informações detalhadas sobre o medicamento, processo produtivo e matérias-primas utilizadas, como por exemplo, a rota de síntese do insumo farmacêutico ativo (IFA), solventes utilizados, fornecedores, métodos analíticos validados, presença de polimorfos e contaminantes (MASTROIANNI; LUCCHETTA, 2011), dentre outros. Após a análise desse dossiê pela Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) da Anvisa, incluindo informações de todas as etapas e o seu deferimento, a empresa solicitante só terá o número do registro do medicamento publicado no Diário Oficial da União (DOU) se a mesma apresentar certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) atualizado, ou seja, a produção e comercialização deverão ser atreladas à certificação de BPFC, a fim de garantir não só a eficácia e segurança, mas também a qualidade (ANVISA, 2005).

---

<sup>4</sup> Drogas sintéticas são substâncias ou mistura de substâncias produzidas através de meios químicos, cujos principais componentes ativos não são encontrados na natureza. Drogas semissintéticas são produzidas a partir de drogas naturais com alterações químicas feitas artificialmente em laboratório (WIKIPÉDIA, 2017).

Já para efeito de renovação de registro tornam-se obrigatórias, além da: apresentação dos formulários de petição, devidamente preenchidos e assinados e do comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária e respectiva Guia de Recolhimento da União, ou isenção, quando for o caso; as apresentações de sumário executivo do Relatório Periódico de Farmacovigilância do período de cinco anos e os dados de comprovação de comercialização das apresentações registradas (BRASIL, 2014).

### 2.3.3. Pós-registro de medicamentos

Para o medicamento que já foi registrado e em função da dinâmica do mercado e/ou por razões econômicas ou devido ao surgimento de novas informações sobre a segurança e/ou eficácia do medicamento, assim como pelo avanço tecnológico, segundo Soares (2006), o titular do registro deverá submeter à Anvisa a solicitação de alteração no registro do produto, de acordo com os assuntos previstos para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de medicamentos da legislação vigente. (ANVISA, 2016a).

A fim de possibilitar um menor tempo de espera na implementação de mudanças e, simultaneamente, permitir ao órgão regulador um controle eficiente das implementações realizadas pelas empresas (SOUSA, CASTILHO, FRANÇA, 2015), a Anvisa iniciou o processo de revisão da legislação de pós-registro de medicamentos novos, genéricos, similares e específicos RDC nº 48/2009 por meio da Consulta Pública (CP) nº 18/2015, baseada na avaliação dos documentos internacionais das principais agências reguladoras, principalmente EMA; *Health Canada* e FDA e com base na avaliação dos documentos das entidades representativas. Nesse contexto foram consideradas as possibilidades de se aumentar o número de petições que poderiam ser auto avaliáveis, ou seja, de implementação imediata, desde que atendidos os critérios estabelecidos na legislação. As contribuições de sugestões e críticas para a CP nº 18/2015 foram realizadas trinta dias, a partir do dia 16/04/2015 e encaminhadas para análise técnica e apresentação de proposta final a ser apreciada pela Diretoria Colegiada através de formulário eletrônico do DATASUS (FormSUS). Partindo dessa premissa, foi editada a RDC nº 73, em 07 de abril de 2016, que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos

e semissintéticos, classificados como novos, similares e genéricos, e dá outras providências.

Segundo Sousa, Castilho & França (2015), essa modificação ocorrida na legislação de pós-registro deu-se devido a uma série de fatores como:

- A avaliação dos documentos internacionais relacionados a pós-registro de medicamentos;
- As perguntas frequentes realizadas pelo sistema de atendimento da Anvisa (SAT);
- Os relatórios de auditorias pós-registro;
- Os dados de deferimento e indeferimentos com ou sem exigência realizados nos últimos 5 anos;
- A premissa de responsabilidade compartilhada com o setor regulado;
- E a fim de aumentar o número de petições que poderiam ser auto avaliáveis pelo próprio setor produtivo, ou seja, de implementação imediata, desde que atendidos os critérios estabelecidos na proposta para cada mudança pós-registro em decorrência da demanda crescente de modificações pós-registro, de ordem econômica e técnica.

Segundo a RDC nº 73/2016, é responsabilidade direta das empresas detentoras de registro a apresentação da documentação mínima necessária para a implementação de mudanças pós-registro, classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, podendo ser de implementação imediata, com ou sem protocolo individual, ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

Segundo Sousa, Castilho & França (2015), a expectativa é que a RDC nº 73/2016 resulte em uma simplificação dos procedimentos de pós-registro e em uma maior agilidade administrativa, incluindo a racionalização da análise das petições de alta complexidade, uma vez que as mudanças pós-registro foram reclassificadas por complexidade; os documentos/provas que devem ser apresentados pelas empresas para cada mudança pós-registro foram revisados, em consonância com os Guias Internacionais; e a responsabilidade compartilhada do setor produtivo, incluindo o PATE como documento obrigatório para todas as petições foram implantados de forma sistematizada.

Para a emissão de tais documentos, o procedimento de controle de mudanças auxiliará a empresa e seus colaboradores a projetar a qualidade (CALIXTO & MORETTO 2011).

#### **2.4. Controle de Mudanças**

As mudanças nos produtos ou processos são desenvolvidas e introduzidas em função da sua capacidade potencial para manter e aumentar a participação no mercado, reduzir custos e atender a necessidades específicas de melhoria, em função de estratégia da empresa ou por imposição do ambiente externo, por exemplo, devido a normas e regulamentações (TOLEDO, 1994).

Segundo Calixto & Moretto (2011), as mudanças são processos inerentes ao cotidiano das empresas, que ocorre em função das falhas de processo, desvios de qualidade, direcionamento de mercado, mudanças de pessoal, novos regulamentos, disponibilidade de recursos, redução de custos e desperdícios, aumento de produtividade, evoluções tecnológicas, dentre outras razões. Para que essas mudanças serem geridas adequadamente em uma grande empresa ou em situações de rápido crescimento da organização é necessário um processo bem estruturado e fundamentado em um aspecto extremamente importante: a manutenção de um histórico fidedigno, robusto e preciso.

A Anvisa estabelece, na RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que a empresa deve constituir um sistema de gerenciamento de mudanças a fim de manter sob controle as alterações que tenham impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre os processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influências na qualidade dos produtos fabricados.

De acordo com Calixto & Moretto (2011), o sistema de controle de mudanças deve ser implementado com a finalidade de assegurar que um determinado produto e/ou processo não sofrerá mudanças que poderão afetar adversamente sua segurança, qualidade e eficácia. Para isso é necessário:

- Estabelecer a forma de apresentar a mudança, considerando a situação atual e a proposta de mudança, assim como as suas consequências e razões para a alteração;
- Estabelecer uma sistemática de análises de riscos da mudança;
- Estabelecer um formulário oficial, arquivado de forma organizada e controlada para consultas futuras, que pode ser substituído por um software validado;
- Estabelecer o departamento responsável pelo gerenciamento do controle de mudanças;
- Estabelecer quais serão as áreas envolvidas no processo quando uma mudança for solicitada, considerando-se o tipo, a classificação e o conteúdo da mudança;
- Assegurar que as propostas sejam revisadas e aprovadas pelos responsáveis das áreas envolvidas, para que avaliem a viabilidade da mudança, o plano para a implementação e a necessidade de revalidação/requalificação; e
- Informar as necessidades de testes, documentações e treinamentos para assegurar que os processos, metodologias, sistemas e equipamentos permaneçam na condição de validados/qualificados.

As etapas do fluxo de controle de mudanças estão resumidamente expostas na figura 2.

É fundamental compreender, de acordo com Calixto & Moretto (2011), que o controle de mudanças é uma função de gerenciamento e todos os colaboradores devem tomar para si a responsabilidade de assegurar que os controles adequados sejam executados. Por isso, de acordo com Muchemu (2007, *apud* CESAR, 2014) as propostas de mudanças devem ser discutidas por um grupo multidepartamental, com o objetivo de favorecer um ambiente de *brainstorming*, capaz de avaliar de forma mais rápida e eficiente. Com isso, planos de ação mais robustos e consistentes são originados, proporcionando a devida implementação das mudanças propostas.

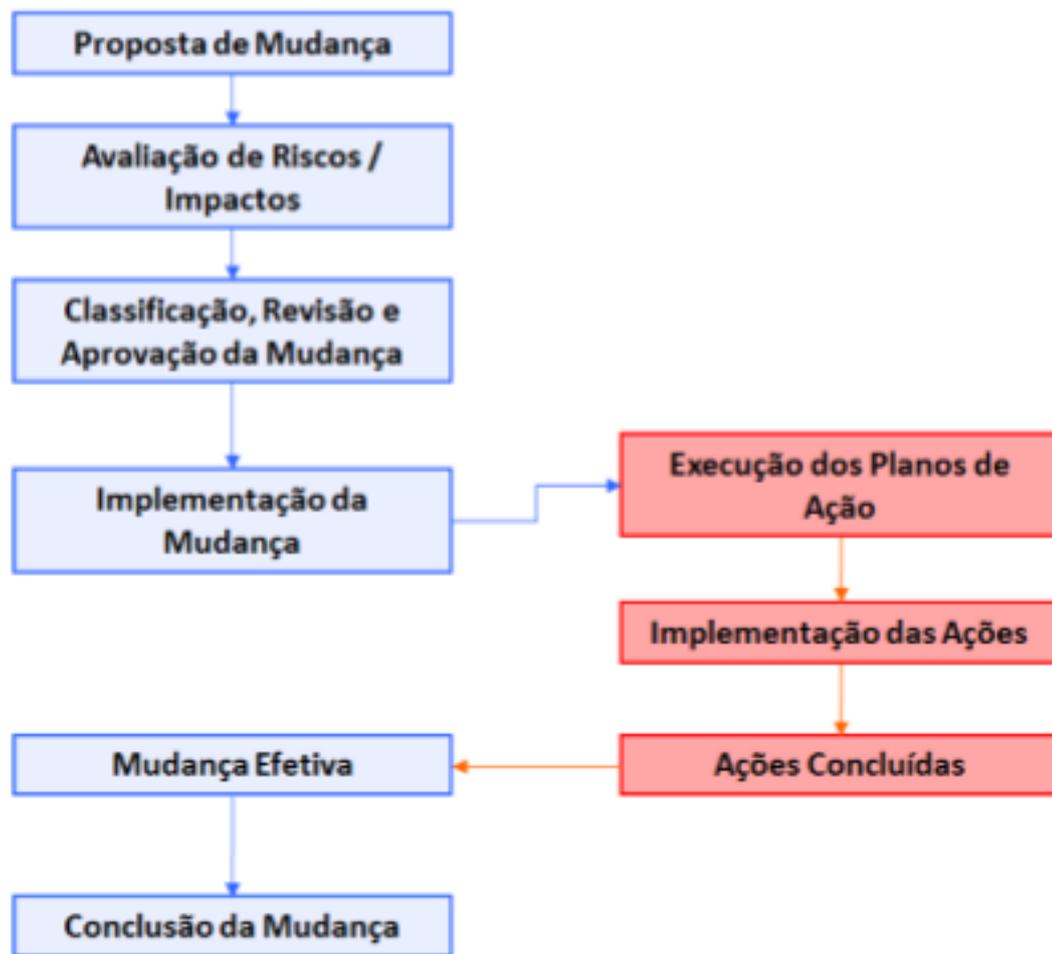


Figura 2 – Representação ilustrativa das etapas previstas de um fluxo de Controle de Mudanças.

Fonte: CESAR, 2014.

A perda do controle sobre as mudanças pode acarretar riscos sanitários, patrimoniais e pessoais, podendo ainda causar prejuízos regulatórios e financeiros para as empresas. A menor das mudanças pode resultar em uma grave ameaça à segurança do paciente, à integridade da operação e até mesmo ameaçar o negócio se as entidades reguladoras considerarem que a mesma está ocorrendo sem um controle eficaz (CALIXTO & MORETTO, 2011 *apud* CESAR, 2014). Portanto, é fundamental que os riscos sejam avaliados em um estudo pormenorizado, levando-se em conta todos os aspectos de segurança e metodologia adequada.

## 2.5. Risco sanitário

A fabricação e o uso de um produto farmacêutico, assim como seus componentes, podem implicar algum grau de risco. É importante compreender que a qualidade do produto deve ser mantida de tal forma que os atributos importantes para a qualidade do medicamento permaneçam consistentes com os utilizados nos estudos clínicos (CALIXTO & MORETTO, 2011).

Qualquer produto ou serviço, voltado para a saúde, para ser comercializado, necessita ser submetido à avaliação sanitária, com base no conceito de risco sanitário segundo os parâmetros exigidos pela legislação sanitária. Assim, as empresas detentoras de registros de medicamentos são obrigadas a apresentar os documentos comprobatórios de segurança, eficácia e qualidade, conforme o grau de risco que o medicamento produzido represente à saúde pública (ANVISA, 2016d).

Considerando que o risco sanitário é a propriedade que tem uma atividade, serviço ou substância, de produzir efeitos nocivos ou prejudiciais à saúde humana, esta definição está inserida no risco à saúde (ANVISA, 2015). Segundo Lucchese (2001) a avaliação do risco à saúde pode ser considerada tarefa simples quando há relação altamente imediata e compreensível entre um dano e a sua causa, mas pode ser considerada complexa ao envolver riscos pequenos ou exposições demasiadamente longas, com relações de causa e efeito difíceis de serem definidas. Neste caso, a avaliação do risco tem vários elementos de incerteza, que dão origem a diferentes pontos de vista e a polêmicas quanto às definições e afirmações que os reguladores devem assumir. A percepção e a avaliação do risco estão sempre intimamente relacionadas à informação, à incerteza ou à falta de conhecimento.

Os padrões de qualidade regulamentados pela vigilância sanitária passam a interferir no processo de inovação tecnológica e vice-versa, pois de nada adiantará um produto novo que, fatalmente, será impedido de chegar ao mercado (SILVEIRA, 2006).

Em função da celeridade do desenvolvimento científico, tecnológico e da inovação, multidisciplinar e abrangente, a vigilância sanitária enfrenta o desafio de conceber critérios mais complexos e estruturar procedimentos mais dinâmicos para a análise de risco dos produtos e serviços colocados à disposição da sociedade,

bem como para formular novas regulamentações ou adequar as antigas aos avanços técnicos e aos novos produtos. Ou seja, é imprescindível um contínuo acompanhamento desses fatores, associando-os aos processos decisórios e regulatórios da vigilância sanitária que, nesse caso, devem ser dinâmicos, passíveis de aperfeiçoamentos constantes, na medida em que surjam inovações e que demandem ações próprias de seu campo de atuação (SILVEIRA, 2006).

De acordo com CALIXTO & MORETTO (2011 *apud* CESAR, 2014), uma abordagem efetiva de gerenciamento de risco pode garantir elevada qualidade do medicamento para o paciente, proporcionando uma forma proativa de identificar e controlar problemas potenciais de qualidade durante o desenvolvimento e a fabricação. Além disso, pode facilitar a tomada de decisões e fornecer aos órgãos reguladores uma maior garantia ao julgar a capacidade de uma empresa em lidar com os riscos potenciais.

Diversas ferramentas podem ser utilizadas no gerenciamento de risco da qualidade pela indústria e pelos seus agentes reguladores, conforme CALIXTO & MORETTO (2011). Seguem algumas dessas ferramentas:

- Métodos básicos de facilitação do gerenciamento de risco (fluxogramas, folhas de verificação, etc.);
- Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA);
- Análise de Modos, Efeitos e Criticidade das Falhas (FMECA);
- Árvore de Análise de Falhas (FTA);
- Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (HACCP);
- Análise de Operacionalidade de Perigos (HAZOP);
- Análise Preliminar do Perigo (PHA);
- Classificação e Filtração do Risco;
- Ferramentas Estatísticas de Suporte.

Ao utilizar a ferramenta Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA), por exemplo, os riscos são avaliados conforme os índices de severidade, ocorrência e detectabilidade para cada causa de falha, considerando os critérios previamente definidos. O primeiro mede a gravidade que se atribui aos efeitos da eventual ocorrência da falha. O segundo mede a chance ou probabilidade de ocorrência, ou seja, a frequência com que se pode esperar que ocorra a causa da falha e o terceiro cresce com a dificuldade de detectar-se a tempo a falha. Estes índices são

empregados para calcular os índices de prioridade de risco, por meio da multiplicação dos seus três valores. Quanto maior o valor calculado nessa multiplicação, maior o número de prioridade do risco e, conseqüentemente, maior é a necessidade de planejar a mitigação desse risco (SANT'ANNA & PAULO DA SILVA PINTO JUNIOR, 2010).

Ainda segundo Turner (2003) nenhuma ferramenta ou conjunto de ferramentas se aplica a toda situação na qual um procedimento de gerenciamento de risco da qualidade é utilizado. Os métodos de gerenciamento de risco da qualidade e as ferramentas estatísticas podem ser utilizados em combinação.

De acordo com a RDC nº 73/2016 todas as petições de mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos devem ser acompanhadas de alguns documentos e dentre eles o PATE. Dessa forma, a Anvisa publicou o manual de submissão do PATE versão III, em 03 de novembro de 2016, que define a necessidade de avaliar o risco para definição do enquadramento da mudança. A agência também publicou, em 05 de outubro de 2016, o Guia de Perguntas & Respostas para a RDC nº 73/2016 o qual orienta que a análise de risco deve ser feita no caso específico considerando os aspectos do produto e do processo produtivo em questão. O mesmo Guia também afirma que existem diversos guias que podem ser usados para análise do risco e recomenda consultar o guia Q9 do ICH "QUALITY RISK MANAGEMENT", não impedindo a utilização de outras referências.

Para o controle de riscos e o exercício do poder de polícia a vigilância sanitária aciona um conjunto de tecnologias de intervenção ou instrumentos de ação. Uns estão determinados em Lei e outros integram práticas em saúde. O conjunto é necessário para incluir o ciclo produção-consumo dos bens em seus diversos momentos. Os principais instrumentos são: a legislação (normas jurídicas e técnicas), a fiscalização, a inspeção, o monitoramento, o laboratório, a vigilância de eventos adversos e outros agravos, a pesquisa epidemiológica, de laboratório e outras modalidades, e as ações em torno da informação, comunicação e educação para a saúde (COSTA, 2009).

### 3. JUSTIFICATIVA

Dada a importância da indústria farmacêutica para a saúde humana e a respectiva regulação mundial e nacional sobre a mesma, e ainda, a fim de garantir medicamentos de qualidade assegurada para a população assistida, é mister versar sobre o tema, no sentido de colaborar com a discussão de aprimoramento não somente do sistema de qualidade e produtivo, bem como auxiliar na implementação do novo arcabouço regulatório e munir os tomadores de decisão de ferramentas para o constante avanço da ciência e tecnologia na área da saúde pública.

A regulamentação que versa pós-registro de medicamentos tem apresentado avanço não só do ponto de vista de exigência técnica como também de celeridade processual desde 2002 até 2016. Desta forma faz-se necessário analisar os requerimentos regulatórios exigidos pela vigente RDC nº 73/2016 assim como sua complexidade de detalhes a serem documentados e argumentados para implementação imediata de mudanças pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares. Uma vez que essa legislação foi editada a fim de atualizar testes ou documentos a serem apresentados à Anvisa para cada mudança pós-registro de forma a viabilizar a inserção de assuntos de implementação imediata de menor risco sanitário, dando celeridade à efetivação de tais alterações propostas pelos detentores de registro de medicamentos, porém sem comprometer o trinômio segurança, qualidade e eficácia.

Cabe destacar, ainda, que o entendimento de tais critérios exigidos pela RDC nº 73/2016, visa promover celeridade nas tomadas de decisão relacionadas às alterações propostas nos registros de medicamentos novos, genéricos e similares.

Nesse sentido, estabelecer um fluxograma que proporcione um melhor entendimento das fases necessárias aos pedidos de mudanças pós-registro de medicamentos novos, similares e genéricos é fundamental. Da mesma forma, a criação de um guia discriminando as fases e os dados imprescindíveis ao preenchimento do PATE, contribuirá não somente para minimizar a falta de documentos e informações requeridas à empresa pela ANVISA, bem como tornará mais célere a análise do PATE pela Agência, uma vez que o dossiê do PATE irá completo e sem erros.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo geral

Analisar os requerimentos regulatórios exigidos pela Anvisa através da RDC nº 73/2016, assim como os manuais associados a esta norma, para implementação imediata de mudanças pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares em função das inovações tecnológicas das indústrias farmacêutica e, por conseguinte, propor um fluxograma de atividades para facilitar o preenchimento do PATE (Parecer de Análise Técnica da Empresa).

### 4.2. Objetivos específicos

4.2.1. Identificar e analisar criticamente o histórico das legislações de pós-registro de medicamentos no Brasil;

4.2.2. Analisar as mudanças pós-registro cujo peticionamento permite a implementação imediata e os requerimentos exigidos para serem apresentados pelas empresas à Anvisa de acordo com a RDC nº 73/2016, assim como verificar se mais mudanças pós-registro foram tratadas como de implementação imediata;

4.2.3. Propor um fluxograma de atividades para preenchimento do PATE, de acordo com os requerimentos da RDC nº 73/2016 e do Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa;

4.2.4. Propor um guia de preenchimento padrão do PATE à luz do fluxograma do item 4.2.3 a fim de minimizar a falta de documentos essenciais ou desnecessários à análise da Anvisa.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. Identificação e análise crítica do histórico das legislações de pós-registro de medicamentos no Brasil.

Levantamento bibliográfico em revistas localizadas em bases de dados indexadas, acesso a bancos de dados oficiais e portais como Agências Reguladoras, Ministérios, Secretarias, e entidades/associações como seguem:

- ✓ <http://portal.Anvisa.gov.br/estatisticas> ;
- ✓ <http://portal.anvisa.gov.br/ultimas-noticias> ;
- ✓ <http://portalsaude.saude.gov.br/> ;
- ✓ <http://www.planalto.gov.br> ;
- ✓ <http://www.imshealth.com/> ;
- ✓ <http://www2.datasus.gov.br/> ;
- ✓ [www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br) ;
- ✓ <http://www.progenericos.org.br/>;
- ✓ <http://www.sinfar-rj.org.br/>;
- ✓ <http://sindusfarma.org.br/>;
- ✓ [www.interfarma.org.br](http://www.interfarma.org.br)
- ✓ Biblioteca de Medicamentos e Fito medicamentos de Farmanguinhos (<http://biblioteca.far.fiocruz.br/>);
- ✓ Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/>);
- ✓ Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
- ✓ SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>);
- ✓ Scopus (<http://www.scopus.com/home.url>);
- ✓ ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>).

O que concerne aos guias específicos da área farmacêutica, legislações vigentes, foi consultado e extraído os documentos do período de 1940 até 2017, nos portais web entre março de 2016 até outubro de 2017.

As palavras-chave utilizadas foram tanto na língua portuguesa quanto inglesa, a saber:

- ✓ Indústria farmacêutica (*pharmaceutical industry*);

- ✓ Inovação tecnológica (*technological innovation*);
- ✓ Anvisa;
- ✓ Risco sanitário (*health risk*);
- ✓ Registro de medicamentos (*medicine registration*);
- ✓ Pós-registro de medicamentos (*Post-Notice of Compliance – NOC – Changes*);
- ✓ PATE;
- ✓ RDC n° 73/2016.

Para os termos, foram utilizados os operadores lógicos de pesquisa ou operadores “booleanos”. Estes relacionam as palavras ou grupos de palavras no processo de elaboração da pesquisa a fim de aumentar o espectro de resultados e, conseqüentemente, o cruzamento dos dados e respectivas informações a serem analisados e posteriormente extraídos, os principais tópicos, dados etc., para a presente dissertação. Os operadores utilizados foram: “AND” e “OR”.

Foram selecionados artigos, legislações, guias e orientações da Anvisa relacionados ao tema de pós-registro de medicamentos.

Após a leitura individual dos documentos foi descrita uma resenha crítica de cada legislação pós-registro de medicamentos existente no Brasil.

Vale lembrar que há outras normas que regulamentam tanto o processo de registro como o de pós-registro de outras classes de medicamentos como, por exemplo, a RDC n° 49/2011, para alterações e inclusões pós-registro dos produtos biológicos<sup>5</sup>, e RDC n° 76/2016, para alteração, inclusão e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos<sup>6</sup>, mas que não estão no escopo do presente trabalho.

---

<sup>5</sup> Produto biológico: medicamento biológico não novo ou conhecido, que contenha molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (RDC n° 49/2011).

<sup>6</sup> Medicamentos específicos: são considerados medicamentos específicos os produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja (s) substância (s) ativa (s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador (ANVISA, 2017b).

**5.2. Análise das mudanças pós-registro cujo peticionamento permite a implementação imediata e dos requerimentos exigidos para serem apresentados pelas empresas à Anvisa de acordo com a RDC nº 73/2016.**

Foram selecionadas as alterações pós-registro cujo peticionamento permite a implementação imediata de acordo com a RDC nº 73/2016.

Essas mudanças foram organizadas em uma planilha de forma que fosse possível realizar um comparativo frente a legislação anteriormente vigente, RDC nº 48/2009, correlacionando a mudança e o tipo de petição.

As mudanças que necessitavam ser protocoladas à Anvisa e aguardar seu parecer favorável para implementação na vigência da RDC nº 48/2009 que foram reclassificadas na RDC nº 73/2016 como mudanças de implementação imediata foram destacadas de amarelo no quadro comparativo.

As mudanças não classificadas pela RDC nº 48/2009, porém definidas pela RDC nº 73/2016, também foram identificadas.

A documentação exigida pela RDC nº 73/2016 para as mudanças de implementação imediata foram listadas em um quadro, a fim de avaliar comparativamente com a documentação requisitada pela RDC nº 48/2009 e dessa forma verificar as divergências requeridas entre as legislações.

Posteriormente, foram elencados os documentos requeridos pela RDC nº 73/2016, dentre eles o HMP e o PATE, os quais foram descritos detalhadamente a fim de apresentar suas definições, particularidades, anexos, assim como a obrigatoriedade ou isenção de apresentação à Anvisa. E então, foram anexados modelos para exemplificar alguns documentos definidos pela norma, como o HMP interno da empresa, a lista de lotes fabricados ou importados comercializados e o controle de versionamento do PATE.

### **5.3. Proposta de um fluxograma de atividades para preenchimento do PATE.**

O fluxograma proposto considerou os critérios definidos no Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa disponibilizado pela GGMED/Anvisa em sua versão III em 03 de novembro de 2016 e foi estruturado utilizando a ferramenta de modelagem Software Bizagi versão 3.0.0.011.

### **5.4. Proposta do guia de preenchimento padrão do modelo de PATE da Anvisa.**

O guia de preenchimento padrão para o modelo de PATE da Anvisa além de considerar os critérios definidos no Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa também considerou os requerimentos da RDC nº 73/2016, assim como as informações pertinentes extraídas do documento “Perguntas & Respostas Assunto: RDC 73/2016” editado pela Anvisa em 05 de outubro de 2016 e as consultas ao “Fale Conosco” do site da Anvisa. Esse guia de preenchimento padrão foi criado utilizando Microsoft Office Word 2016®.

## 6. DISCUSSÃO E RESULTADOS

### 6.1. Identificação e análise crítica do histórico das legislações de pós-registro de medicamentos no Brasil

No que tange o pós-registro de medicamentos, ou seja, alterações realizadas nas etapas de fabricação, análise, embalagem e outras, dos medicamentos novos, genéricos e similares após seu registro no Ministério da Saúde, há um histórico de resoluções relacionadas conforme o quadro 2.

Ano	Resolução	Título
2002	Resolução Específica nº 477 (RE nº 477/2002)	Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos.
2003	Resolução Específica nº 893 (RE nº 893/2003)	Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de medicamentos.
2009	Resolução da Diretoria Colegiada nº 48 (RDC nº 48/2009)	Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências.
2016	Resolução da Diretoria Colegiada nº 73 (RDC nº 73/2016)	Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

Quadro 2 – Histórico de resoluções pós-registro de medicamentos novos, genéricos e similares no Brasil.

Fonte: Elaboração própria com dados da Anvisa (2016).

Cada uma dessas resoluções trouxe inovações do ponto de vista regulatório, no sentido de que tais alterações não interferissem na segurança e na eficácia dos medicamentos e, desta forma, minimizem os impactos na saúde do paciente.

#### 6.1.1. Resolução nº 477, de 20 de março de 2002

Coube à Anvisa redigir uma resolução a fim de possibilitar à indústria farmacêutica realizar alterações em seu registro de medicamento, considerando o

parágrafo 3º do artigo 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000:

As autorizações de funcionamento, os registros de produtos, os certificados de cumprimento de boas práticas de fabricação, bem como seus respectivos atos de revalidação, indeferimento, alteração, retificação, cancelamento, apreensões, interdições, proibições, requerimentos de informação e outros na área de sua competência, serão objeto de Ato do Diretor designado para supervisão da unidade organizacional competente.

Em 19 de março de 2002 foi editada a Resolução nº 477/2002 *Guia para Realização de Alterações e Inclusões Pós-Registro de Medicamentos*, cujo objetivo foi classificar as alterações e inclusões pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios que seriam exigidos pela Anvisa nessa etapa.

Essa foi a legislação inicial para tratar do tema pós-registro de medicamento. Ela dividiu as alterações pós-registro em tipo I e tipo II.

As alterações tipo I foram definidas por meio de um conceito de exclusão. Dessa forma, as mudanças com esta classificação, segundo a norma vigente em 2002 (RE nº 477/2002), não deveriam estar relacionadas à (aos):

- a) Concentração, forma farmacêutica, acondicionamento, quantidade e volume;
- b) Equipamentos e princípios operacionais utilizados;
- c) Procedimentos Operacionais Padrões (POP) e controles empregados, mantendo-se a formulação e o processo de fabricação.

As alterações supracitadas, por sua vez, foram subdivididas em outras quatro: alteração de rotulagem, alteração de texto de bula, alteração do prazo de validade e alteração nos cuidados de conservação.

Já as alterações tipo II foram divididas de acordo com a forma farmacêutica do medicamento e com a exigência de realização de ensaio de bioequivalência e/ou biodisponibilidade relativa para o registro original:

- a) Produtos isentos de bioequivalência e/ou biodisponibilidade relativa: formas farmacêuticas injetáveis, soluções orais, otológicas, oftálmicas, cremes, pomadas, formas farmacêuticas sólidas orais cujos fármacos não são absorvidos pelo trato gastrointestinal e outros produtos que, foram dispensados da

apresentação dos ensaios de bioequivalência e/ou ensaios de biodisponibilidade relativa.

b) Produtos não isentos de bioequivalência e/ou biodisponibilidade relativa: formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata e suspensões que, para o registro original, apresentaram os ensaios de bioequivalência e/ou biodisponibilidade relativa.

As alterações tipo II também foram subdivididas em:

- a) Alteração da Rota de Síntese do Fármaco;
- b) Substituição de Fabricante do Fármaco;
- c) Alteração de Local de Fabricação/Fabricante;
- d) Alteração de Registro por Modificação de Excipiente;
- e) Alteração no Processo de Fabricação do Medicamento;
- f) Alteração no Tamanho do Lote;
- g) Mudança de Equipamentos Utilizados.

A RE nº 477/2002 ainda subdividiu as inclusões pós-registro em:

- a) Registro de Nova Apresentação Comercial;
- b) Registro de Novo Acondicionamento;
- c) Registro de Nova Concentração.

Ao comparar as subdivisões das alterações tipo I definidas na RE nº 477/2002 com as legislações vigentes em fevereiro de 2017, conforme descrito no quadro 3, pode-se observar que foram elaboradas duas resoluções exclusivamente para tratar os temas rotulagem e bula de medicamentos, respectivamente: RDC nº 71/2009 e RDC nº 47/2009. Isso demonstra que há um maior aprofundamento do ponto de vista regulatório sobre tais assuntos a partir de 2009.

<b>Alteração</b>	<b>Resolução vigente em fevereiro de 2017</b>
Alteração de Rotulagem;	RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009
Alteração de Texto de Bula	RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009
Alteração do Prazo de Validade	RDC nº 73, de 08 de abril de 2016
Alteração nos Cuidados de Conservação	RDC nº 73, de 08 de abril de 2016

Quadro 3 – Alterações definidas pela RE nº 477/2002 que em fevereiro de 2017 são normalizadas por outras resoluções.

Fonte: Elaboração própria com dados da Anvisa (2016).

Como a RE nº 477/2002 foi a primeira norma a direcionar o tema pós-registro de medicamentos, exigiu tanto da indústria farmacêutica quanto dos profissionais envolvidos todo um processo de aprendizado das etapas, da documentação e das atividades envolvidas no processo de pós-registro (MARCHETTI, 2015). Dessa forma, em 2003, uma nova legislação foi editada para tratar do referido tema.

#### 6.1.2. Resolução nº 893, de 29 de maio de 2003

A edição da Resolução nº 893, publicada em DOU, em 07 de novembro de 2003, considerou não só o parágrafo 3º do artigo 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593/2000, mas também as definições relacionadas aos cumprimentos de Boas Práticas de Fabricação de medicamento vigentes em 2003.

A RDC nº 893/2003 determinou a publicação do *Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos* e teve como objetivo classificar as alterações e inclusões da etapa de pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela Anvisa. Essa legislação substituiu a RE nº 477/2002.

A RE nº 893/2002 dividiu-se em quatro assuntos:

- 1) Alterações pós-registro;
- 2) Inclusões pós-registro;
- 3) Notificações pós-registro;
- 4) Cancelamento pós-registro.

Esses assuntos foram subdivididos e aplicavam-se de acordo com a categoria de registro dos medicamentos conforme demonstrado no quadro 4.

	Subdivisões de assuntos	Categoria de medicamentos registrados
	<b>Alterações</b>	Alteração de nome comercial
Alteração do prazo de validade		Novos, similares e genéricos <sup>9</sup>
Alteração nos cuidados de conservação		Novos, similares e genéricos
Alteração na rota de síntese do fármaco		Novos e genéricos
Alteração de fabricante do fármaco		Similares e genéricos
Alteração do local de fabricação		Novos, similares e genéricos
Alteração de excipientes		Novos, similares e genéricos
Alteração de produção do medicamento <sup>10</sup>		Novos, similares e genéricos
Alteração no tamanho do lote <sup>11</sup>		Novos, similares e genéricos
Alteração de registro por supressão de um ou mais princípios ativos que resultem em associação ou monofármaco já aprovadas no país a partir de associações já registradas		Similares
Alteração de registro por supressão de um ou mais princípios ativos que resultem em monofármaco ou associação inédita no país a partir de associações já registradas	Novos e similares	
<b>Inclusões pós-registro</b>	Inclusão de nova apresentação comercial	Novos, similares e genéricos
	Inclusão de novo acondicionamento	Novos, similares e genéricos
	Inclusão de nova concentração já aprovada no País	Não descrito na RE nº 893/2003
	Ampliação de uso	Novos e similares
	Inclusão de nova forma farmacêutica já aprovada no País	Similares
	Inclusão de nova via de administração já aprovada no País	Não descrito na RE nº 893/2003
	Inclusão de indicação terapêutica nova no País	Novos

Quadro 4 – Subdivisões de assuntos de peticionamento pós-registro de acordo com a RE nº 893/2003

Fonte: Elaboração própria com dados da RE nº 893/2003 (2017).

<b>p ó s</b>	Subdivisões de assuntos	Categoria de medicamentos
--------------	-------------------------	---------------------------

<sup>7</sup> De acordo com a definição descrita na RDC nº 60/2014, medicamento novo é medicamento fabricado com insumo farmacêutico ativo não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados igualmente não registrados.

<sup>8</sup> De acordo com a definição descrita na RDC nº 60/2014, medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

<sup>9</sup> De acordo com a definição descrita na RDC nº 60/2014, medicamento genérico é similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional.

<sup>10</sup> De acordo com a RE nº 893/2003, são consideradas alterações de produção do medicamento: a mudança no desenho, princípio de funcionamento e capacidade de equipamento, a exceção dos equipamentos utilizados na embalagem e/ou; mudanças de etapas no processo de produção ou no processo em si.

<sup>11</sup> De acordo com a RE nº 893/2003, aplica-se a alterações maiores ou iguais a dez vezes o tamanho do lote registrado desde que a capacidade dos equipamentos utilizados, os princípios de funcionamento e processo de produção se mantenham.

		<b>registrados</b>
	Inclusão de nova forma farmacêutica no País	Novos
	Inclusão de nova via de administração no País	Não descrito na RE nº 893/2003
	Inclusão de local de fabrico	Novos e similares
	Inclusão de fabricante do fármaco	Novos, similares e genéricos
	Inclusão no tamanho do lote	Novos, similares e genéricos
<b>Notificações pós-registro</b>	Suspensão temporária de fabricação	Novos, similares e genéricos
	Reativação da fabricação de medicamento	Novos, similares e genéricos
	Notificação da alteração de texto de bula	Não descrito na RE nº 893/2003
	Notificação da alteração de rotulagem	Não descrito na RE nº 893/2003
<b>Cancelamento pós-registro</b>	Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido	Novos, similares e genéricos
	Cancelamento de registro do medicamento	Novos, similares e genéricos

Continuação do quadro 4 – Subdivisões de assuntos de peticionamento pós-registro de acordo com a RE nº 893/2003

Fonte: Elaboração própria com dados da RE nº 893/2003 (2017).

A RE nº 893/2003 reclassificou para as alterações e inclusões pós-registro considerando as categorias dos medicamentos e ainda incluiu o assunto cancelamento pós-registro que não estava definido na RE nº 477/2002. Porém não contribuiu com a celeridade processual dos peticionamentos de pós-registro submetidos à Anvisa, uma vez que as mudanças não foram classificadas por complexidade e todas necessitavam aguardar o parecer favorável da agência reguladora para efetivar suas propostas.

### 6.1.3. Resolução de Diretoria Colegiada nº 48, de 06 de outubro de 2009

O processo de pós-registro de medicamentos no Brasil seguia um modelo de atualização com dinâmica limitada até a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48 de 6 de outubro de 2009 que revogou a RE nº 893/2003. Essa legislação dispõe sobre a realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos, genéricos, novos e similares. Nesse momento, foi introduzida uma nova metodologia, segundo a qual as alterações passaram a ser avaliadas e implementadas de acordo com o

risco sanitário, complexidade de análise e testes farmacotécnicos (SOARES, 2006 *apud* MARCHETTI, 2015).

Essa resolução definiu alguns conceitos novos como:

I. Histórico de Mudanças do Produto (HMP): formulário no qual devem ser registradas as alterações ou inclusões pós-registro de medicamentos. Algumas mudanças consideradas de menor impacto, conforme definidas na RDC nº 48/2009, devem ser registradas somente neste histórico e isentas de protocolização individual;

II. Protocolo de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento. Quando solicitado pela RDC nº 48/2009, deve-se considerar para estudo de estabilidade de longa duração;

III. Mudanças múltiplas concomitantes: mudanças decorrentes de uma solicitação principal de acordo com o escopo da RDC nº 48/2009. Quando permitidas nessa norma, podem ser realizadas concomitantemente à mudança principal sem necessidade de protocolização adicional;

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

Juntamente com a edição dessa norma pós-registro a Anvisa promulgou a Instrução Normativa (IN) nº 11, de 06 de outubro de 2009 que dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto (HMP) e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na RDC nº 48/2009 de acordo com os seguintes critérios:

- O HMP deverá ser protocolizado na Anvisa anualmente, no mês do vencimento do registro, e poderá ser objeto de auditoria.
- A análise, a qualquer tempo, da documentação exigida pela Anvisa para implementação imediata das adequações, alterações, exclusões, inclusões ou reduções relacionadas na RDC nº 48/2009 que resultar em indeferimento requer o estabelecimento das condições anteriores à mudança indeferida imediatamente. Exceto as alterações ou inclusões

de local de embalagem primária ou secundária que, se indeferidas, deverão ser restabelecidas em até 30 dias após a manifestação do indeferimento pela Anvisa.

- Se, no prazo de análise 60 dias após data de protocolização da petição de alteração ou inclusão de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional ou medicamentos de liberação modificada, sem alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou apenas com alteração menor de processo produtivo, ou alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, não houver aprovação ou reprovação da Anvisa o detentor do registro poderá efetivar a referida proposta de mudança. Dentro do prazo de análise 60 dias, não caberá exigência.

Os tipos de peticionamento e os prazos definidos pela IN nº 11/2009 encontram-se organizados no quadro 5.

<b>Tipo de Peticionamento</b>	<b>Prazo</b>
Histórico de Mudanças do Produto (HMP).	Protocolizado na Anvisa anualmente, no mês do vencimento do registro.
Adequações, alterações, exclusões, inclusões ou reduções relacionadas na RDC nº 48/2009 como de implementação imediata.	Reestabelecer as condições anteriores à mudança imediatamente após a manifestação do indeferimento pela Anvisa.
Alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária.	Reestabelecer as condições anteriores à mudança em até 30 dias após a manifestação do indeferimento pela Anvisa.
Alteração ou inclusão de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional ou medicamentos de liberação modificada, sem alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou apenas com alteração menor de processo produtivo, ou alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento.	É permitida a efetivação da referida proposta de mudança, se após 60 dias (prazo que não caberá exigência) do peticionamento não houve aprovação ou reprovação.

Quadro 5 – Organização dos tipos de peticionamento e os prazos definidos pela

Instrução Normativa nº 11/2009

Fonte: Elaboração própria com dados da IN nº 11/2009 (2017).

Os novos procedimentos de pós-registro introduzidos pela RDC nº 48/2009 possibilitaram que as alterações de menor impacto sanitário na produção de um medicamento fossem implementadas imediatamente desde que realizados os requerimentos descritos na norma e apresentada toda a documentação requerida pelo protocolo e/ou HMP à Anvisa.

A RDC nº 48/2009 trouxe benefícios tanto ao setor regulado como para a Anvisa, uma vez que possibilitou que algumas solicitações fossem efetivadas sem necessidade de que a Anvisa realizasse a análise previamente à aprovação. Segundo Sousa, Castilho & França (2015), isso flexibilizou a efetivação de melhorias em processos e conferiu maior celeridade e previsibilidade para a implementação de algumas mudanças pós-registro.

De acordo com Sousa, Castilho & França (2015) o novo conceito de alteração de implementação imediata sem anuência prévia da Anvisa não deve comprometer a garantia da qualidade dos medicamentos, pois o controle não se tornou menor nesses casos, visto que toda a documentação exigida necessariamente deve estar pronta e disponível antes da efetivação de qualquer mudança. Tais requerimentos eram avaliados por meio das auditorias *in loco* realizadas pela Anvisa na indústria farmacêutica, sob pena de infração sanitária quando em desacordo com a norma.

A RDC nº 48/2009 também trouxe como benesse ao setor regulado uma descrição pormenorizada das alterações, permitindo que o detentor do registro classifique suas alterações de maneira mais adequada. E ainda possibilitou a protocolização de vários assuntos (desde que pertencentes a um mesmo processo e às mesmas apresentações) em uma única petição (ANVISA, 2009), através das mudanças múltiplas concomitantes e mudanças múltiplas paralelas.

As mudanças múltiplas concomitantes, instituídas pela RDC nº 48/2009, são mudanças menores decorrentes de uma mudança principal, devendo ser informadas apenas à Anvisa sem necessidade de protocolização individual. Como por exemplo a permissão da inclusão de tamanho de lote em até dez vezes ou superior a dez vezes o tamanho do lote-piloto/biolote concomitantemente com alteração menor de processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo alterar a capacidade e/ou o sistema de automatização do equipamento. Já as mudanças paralelas, também definidas pela RDC nº 48/2009, consistem na protocolização conjunta de mudanças pós-registro diretamente relacionadas ou interligadas que ocorrem simultaneamente e cujas provas, dados e informações a serem apresentados à Anvisa são comuns entre as mesmas. A exemplo dessas mudanças há a alteração ou inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional, que pode ser realizada paralelamente à alteração moderada ou maior de excipiente, para as quais haverá

uma petição única contendo toda a documentação comum às duas alterações (VIEIRA, REDIGUIERI & REDIGUIERI, 2013).

Antes da RDC nº 48/2009, cada assunto deveria ser protocolizado de forma separada, mesmo que houvesse outros tópicos relacionados, o que gerava um grande volume de documentos preparados pela indústria farmacêutica solicitante para submissão e apreciação pela ANVISA. Com a introdução do conceito de mudanças múltiplas concomitantes e mudanças múltiplas paralelas evita-se a submissão de documentos repetidos, tornando a análise técnica mais rápida e eficiente (VIEIRA, REDIGUIERI & REDIGUIERI, 2013).

Essa norma pós-registro teve objetivo não só técnico, mas também administrativo de forma a permitir que os processos e procedimentos baseados essencialmente na documentação em papel, migrassem para a forma eletrônica e virtual a fim de dar celeridade das decisões da Anvisa (VIEIRA, REDIGUIERI & REDIGUIERI, 2013).

#### 6.1.4. Resolução de Diretoria Colegiada nº 73, de 07 de abril de 2016

Mesmo com todo avanço regulatório proporcionado pela RDC nº 48/2009, segundo Sousa, Castilho & França (2015), ainda era necessário viabilizar uma sistemática de trabalho que possibilitasse um menor tempo de espera para a efetivação de mudanças e simultaneamente permitisse ao órgão regulador um controle eficiente das implementações realizadas pelas empresas.

Devido essa necessidade, em 2012, foi iniciada a revisão da norma de pós-registro de medicamentos que teve como desafio elaborar um documento coerente com os principais Guias Internacionais, que atendesse a realidade nacional e que minimizasse as lacunas regulatórias ainda existentes, como por exemplo mudanças realizadas pelo fabricante do insumo farmacêutico ativo, permitindo, ainda, uma mudança de paradigmas estabelecendo como foco a responsabilidade compartilhada mediante responsabilização do setor produtivo (SOUSA, CASTILHO & FRANÇA, 2015).

Sendo assim, em 11 de março de 2015, foi publicada a Consulta Pública (CP) nº 18 no Diário Oficial da União para dispor sobre o processo de revisão da RDC nº 48 de 2009. Como justificativa para a revisão da norma a CP propõe que

mais mudanças pós-registro sejam tratadas como de implementação imediata e atualizar a resolução de acordo com os requerimentos e condições dos principais Guias Internacionais. Essa CP foi debatida em reunião da Diretoria Colegiada da Anvisa e em inúmeras reuniões com o setor regulado, junto às associações ou juntamente às próprias indústrias, a fim de discutir e amadurecer os entendimentos (ANVISA, 2017c). O resultado desses debates resultou na publicação da RDC nº 73, de 07 de abril de 2016, publicada em Diário Oficial da União no dia 08 de abril de 2016.

Enquanto a RDC nº 48/2009 dispunha sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos, genéricos, novos e similares já registrados, a RDC nº 73/2016 é aplicável a todos os medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos classificados como novos, similares e genéricos. Ou seja, ela não integrou em seu escopo os medicamentos específicos. Em função dessa divergência de alcance entre as normas, as alterações de medicamentos específicos mantiveram-se reguladas pela RDC nº 48/2009 até a publicação da RDC nº 76, em 03 de maio de 2016.

A RDC nº 73/2016 consolidou o HMP, criado na RDC nº 48/2009, como documento formal e esclareceu com maior transparência de como e quando esse documento deve ser preenchido (MOUTINHO, 2015). Ela manteve as definições de mudanças múltiplas concomitantes (decorrentes de uma mudança principal) e mudanças múltiplas paralelas (duas ou mais mudanças simultâneas e diretamente relacionadas protocoladas conjuntamente). E ainda inovou ao redigir novas definições como:

- Procedimento ordinário: o procedimento de petição que requer protocolo e que deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para a implementação;
- Procedimento simplificado: a simplificação do procedimento ordinário de petição, exclusivamente para as petições que são classificadas como de implementação imediata;
- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE): parecer elaborado pela empresa detentora do registro que aborda no mínimo todos os critérios e documentos previstos na RDC nº 73/2016 e outras normativas sanitária relacionadas, incluindo uma avaliação crítica de todos os aspectos

relevantes para a avaliação da Anvisa. O mesmo deve assegurar que foram realizados e aprovados os critérios e documentos apresentados para a autoridade sanitária com a finalidade de manutenção dos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto;

- Suspensão do Procedimento simplificado: condição na qual a empresa fica impossibilitada de realizar o procedimento simplificado por um determinado período; e
- 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 descrito no artigo 2º da RDC nº 73/2016, a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos novos, genéricos e similares, essa norma visa:

- Classificar as mudanças pós-registro de medicamentos;
- Estabelecer os critérios e a documentação mínima necessária;
- Prever responsabilidades diretas das empresas; e
- Estabelecer o procedimento simplificado de mudanças pós-registro de implementação imediata de acordo com a classificação da mudança

A RDC nº 73/2016 classifica as mudanças pós-registro de acordo com seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, podendo ser de implementação imediata, como ou sem protocolo individual, ou depender de deferimento prévio da Anvisa. Essa norma proporcionou que mais assuntos e situações fossem tratados como de implementação imediata e atualizou os requerimentos para pós-registro de acordo com Guias Internacionais, como *EMA*, *Health Canada* e *FDA*.

Ao reclassificar as mudanças enquadrando mais assuntos como de implementação imediata, a norma visa proporcionar uma agilidade para a efetivação da mudança pós-registro que atenda aos anseios e necessidades do setor produtivo e da população que utiliza esses medicamentos, de acordo com Sousa, Castilho & França (2015). Dessa forma, além do acompanhamento da Anvisa através de auditorias realizadas nas empresas a fim de verificar o cumprimento da normativa

sanitária, a Agência também viabilizou o conceito de responsabilização compartilhada quando permitiu que os fabricantes de medicamentos realizassem a auto avaliação de uma mudança pós-registro de menor impacto, com a prerrogativa de suspensão da empresa desse benefício nos casos de constatação de irregularidades.

Por intermédio da RDC nº 73/2016, a Anvisa tem como objetivo responsabilizar o setor regulado quando descreve que as mudanças classificadas como de implementação imediata, cuja empresa identifique potencial impacto significativo na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, deverão ser peticionadas segundo o procedimento ordinário, com assunto pertinente, e aguardarão manifestação da Anvisa para a sua implementação. E ainda define que é necessário que a empresa consulte a Anvisa para estabelecer os testes e a documentação quando não houver previsão legal de alteração pós-registro a ser realizada.

A Agência reguladora também declara por meio dessa norma que ao constatar irregularidade nas petições de implementação imediata, a empresa poderá ser suspensa da realização do procedimento simplificado de mudanças pós-registro. Ou seja, caso a Anvisa verifique a ausência de provas requeridas ou a presença de prova reprovada para a mudança na data de implementação, o detentor do registro ficará impedido de realizar procedimento simplificado por um ano a partir da data de publicação da decisão de suspensão de implementar modificações pós-registro sem a autorização prévia da Anvisa, para qualquer medicamento de sua titularidade. Nesse período todas as mudanças pós-registro deverão ser realizadas por procedimento ordinário.

Segundo a RDC nº 73/2016, as mudanças que necessitem de aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e manifestação favorável da Anvisa para serem implementadas. Uma vez aprovado o peticionamento da mudança a empresa terá até 180 (cento e oitenta) dias para implementar a modificação e após a produção do primeiro lote com a mudança aprovada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente.

As mudanças definidas como imediatas pela RDC nº 73/2016 poderão ser implementadas desde que todas as provas requeridas estejam anexadas ao HMP disponível na empresa ou à petição individual protocolada. Porém se a referida mudança for protocolada paralelamente à outra que requeira aprovação prévia da

Anvisa, nesse caso, necessitará do consentimento da Agência para posteriormente realizar sua efetivação.

A permissão da implementação imediata de mudanças não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida. Ou seja, não há uma definição de prazo para a Anvisa avaliar e se posicionar em relação a essas mudanças. Porém caso a agência reguladora avalie o HMP ou o protocolo de petição individual e indefira sobre o assunto petitionado, as condições anteriores deverão ser restabelecidas imediatamente ou a fabricação do medicamento deverá ser temporariamente descontinuada após a manifestação desse indeferimento.

Diante de tal complexidade de documentos e provas exigidos pela RDC nº 73/2016 para adequação das empresas farmacêuticas, seu prazo de vigência foi prorrogado por mais 90 dias com a publicação da RDC nº 100, de 04 de agosto de 2016. E, posteriormente, com a publicação da RDC nº 121, de 04 de novembro de 2016, ficou estabelecido que o setor regulado poderia facultar a opção de petitionamento pós-registro até 31 de janeiro de 2017, considerando a RDC nº 48/2009 e a IN nº 11, de 06 de outubro de 2009, ou a RDC nº 73/2016.

Sumariamente, a RDC nº 73/2016 visa uma mudança de paradigma onde o órgão regulador, Anvisa, e o setor regulado devem compartilhar responsabilidades no campo de pós-registro de medicamentos de pouco risco potencial e dessa forma contribuir proporcionando maior celeridade aos processos requeridos (ANVISA, 2017c).

## **6.2. Análise das mudanças pós-registro cujo petitionamento permite a implementação imediata e os principais requerimentos exigidos para serem apresentados pelas empresas à Anvisa de acordo com a RDC nº 73/2016**

### **6.2.1. Mudanças reclassificadas como de implementação imediata de acordo com a RDC nº 73/2016.**

Cerca de 21 mudanças que necessitavam ser protocoladas à Anvisa e aguardar seu parecer favorável para implementação na vigência da RDC nº 48/2009,

conforme destacado de amarelo no quadro 6, foram reclassificadas pela RDC nº 73/2016 de forma que pudessem ser implementadas imediatamente.

Essa reclassificação das mudanças visa contribuir para a celeridade processual, não só para que mais mudanças possam ser implementadas imediatamente, sem necessitar do parecer favorável da Anvisa, mas também ao diminuir o número de processos que requerem anuência prévia do órgão regulador para sua efetivação.

Assim como 8 mudanças que não eram classificadas na RDC nº 48/2009 passaram a ser definidas, juntamente com o tipo de petição e documentação necessária. Sendo estas definidas na RDC nº 73/2016 como:

- Mudança de razão social do local de fabricação do IFA;
- Mudanças realizadas pelo fabricante do IFA;
- Mudanças no controle de qualidade do excipiente;
- Alteração ou inclusão de impressão com tinta;
- Alteração de razão social do local de fabricação;
- Inclusão ou substituição de local de controle de qualidade;
- Mudança relacionada ao material inerte;
- Mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem.

No quadro 6, encontra-se um comparativo das mudanças pós-registro classificadas como mudanças de implementação imediata pela RDC nº 73/2016 e sua classificação de acordo com a RDC nº 48/2009.

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009		
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição	
Mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo (IFA).	Mudança de razão social do local de fabricação do IFA	Implementação imediata. Requer protocolo individual.	Tratado informalmente <sup>12</sup>	HMP.
	Substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmoquímico.	Implementação imediata. Requer protocolo individual.	Local de fabricação do fármaco.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.

<sup>12</sup> O termo "tratado informalmente" foi descrito na Proposta da Revisão da RDC nº 48/2009, que trata de alteração pós registro de medicamentos para as categorias regulatórias de genéricos, similares, novos e específicos, disponibilizada em Reunião Ordinária Pública (ROP 005 2015) pela Gerência Geral de Medicamentos, Superintendência de Medicamentos e produtos biológicos, em 05 de março de 2015. Tal expressão refere-se a assuntos não definidos na RDC nº 48/2009, porém informados à Anvisa por HMP.

RDC nº 73/2016			RDC nº 48/2009	
Mudança		Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição
	Mudança menor de produção do IFA.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Rota de síntese do fármaco.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
Mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do IFA e do medicamento.	Inclusão de um novo teste.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Atualização de especificações e métodos analíticos.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Estreitamento dos limites de especificação.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Estreitamento dos limites de especificação.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
	Mudança menor de método analítico.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Atualização de especificações e métodos analíticos.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Inclusão de método analítico complementar.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Atualização de especificações e métodos analíticos.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Mudanças realizadas pelo fabricante do IFA	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Tratado informalmente <sup>10</sup>	HMP.
Mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos do controle de qualidade do excipiente.	Mudanças no controle de qualidade do excipiente	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Tratado informalmente <sup>10</sup>	HMP.
Mudanças de descrição e composição do medicamento.	Alteração de formato e dimensões de comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulos	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Atualização de especificações e métodos analíticos.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Alteração, exclusão ou inclusão de marcações na forma farmacêutica incluindo marcas em alto e baixo relevo, exceto sulcos e impressões com tinta	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Atualização de especificações e métodos analíticos.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Alteração ou inclusão de impressão com tinta	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Não definido na RDC nº 48/2009	Não definido na RDC nº 48/2009

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009		
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição	
Mudanças de descrição e composição do medicamento.	Mudança menor de sulco	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Atualização de especificações e métodos analíticos.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009		
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição	
Mudanças de descrição e composição do medicamento.	Mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas em solução	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração moderada de excipiente.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração moderada de excipiente.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa.
	Mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas.	Protocola e implementa.
	Mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor	Protocola e implementa/ aguarda aprovação da Anvisa
Mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento.	Alteração de razão social do local de fabricação	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Tratado informalmente <sup>10</sup>	HMP.
	Inclusão ou substituição de local de embalagem secundária	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração/ inclusão de local de embalagem secundária.	Protocola e implementa.
	Inclusão ou substituição de local de embalagem primária	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração/ inclusão de local de embalagem primária.	Protocola e implementa.
	Inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração/ inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional/ modificada com prazo de análise.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa / prazo de análise

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009	
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição
Inclusão ou substituição menor de local de fabricação de medicamento de liberação modificada	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Alteração/inclusão de local de etapa de fabricação do medicamento de liberação modificada.	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa / prazo de análise

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009	
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição
Mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento.	Inclusão ou substituição de local de controle de qualidade	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Não definido na RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento, equipamento e tamanho de lote.	Mudança menor do processo de produção	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Alteração/inclusão menor do processo de produção/ Inclusão moderada do processo de produção
	Inclusão ou substituição de equipamento de embalagem primária	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária
	Mudança menor de equipamento	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio / Inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio
	Inclusão menor de tamanho de lote	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Inclusão no tamanho do lote em até 10 vezes / Inclusão de tamanho de lote acima de 10 vezes
Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento.	Mudança menor de composição de embalagem primária	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Inclusão de novo acondicionamento

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009	
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição
Mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.	Inclusão de novo acondicionamento	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009	
Mudança	Tipo de petição	Mudança	Tipo de petição
Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento.	Mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento	Inclusão de novo acondicionamento	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa
	Mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário	Inclusão de novo acondicionamento	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa
	Mudança relacionada ao material inerte	Tratado informalmente <sup>10</sup>	HMP.
	Mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem	Tratado informalmente <sup>10</sup>	HMP.
Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento.	Redução do prazo de validade	Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação.	Protocolo e implementa.
	Mudança de condição de armazenamento adicional	Redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação	Protocolo e aguarda aprovação da Anvisa

RDC nº 73/2016		RDC nº 48/2009		
Mudança		Tipo de petição		
Mudança		Mudança	Tipo de petição	
Mudanças relacionadas ao nome do medicamento, cancelamento do registro do medicamento e exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto.	Exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto.	Implementação imediata. Requer protocolo individual. HMP.	Exclusão de local de etapa de fabricação do medicamento, do fármaco e da embalagem.	Protocolo e implementa.

Quadro 6 – Mudanças classificadas como de implementação imediata pela RDC nº 73/2016 X classificação pela RDC nº 48/2009

Fonte: Elaboração própria com dados da RDC nº 73/2016 e RDC nº 48/2009 (2016).

Conforme Sousa, Castilho & França (2015), para que tais alterações fossem reclassificadas sem comprometer a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos a Anvisa manterá o acompanhamento das práticas adotadas pelas empresas para cumprimento das normas sanitárias através de auditorias de registro, por exemplo. E de maneira adicional, por meio da RDC nº 73/2016, revisou os documentos/provas que devem ser apresentados pelos detentores de registro de medicamentos para cada mudança pós-registro, de acordo com os Guias Internacionais, e implementou de forma sistematizada a responsabilidade compartilhada do setor produtivo, incluindo o PATE como documento obrigatório para todas as petições, salvo raras exceções que estão elencadas no item 6.2.2.3. deste trabalho.

A exemplo das divergências de documentação requerida pela RDC nº 48/2009 para as mudanças de implementação imediata em relação à documentação solicitada pela RDC nº 73/2016 foi elaborado o APÊNDICE I. Neste quadro, pode-se notar que essa norma vigente esclarece de forma mais detalhada os documentos requeridos assim como exige alguns documentos que não eram exigidos por aquela.

Dos 88 documentos exigidos pela RDC nº 73/2016 para as mudanças de implementação imediata, conforme listadas no APÊNDICE I, 58% não eram solicitados pela RDC nº 48/2009. Isso reforça o entendimento que a legislação de

pós-registro vigente requer mais documentos para embasar as solicitações das mudanças pleiteadas.

O aumento da documentação exigida pela norma pós-registro acaba tornando a indústria mais responsável pelas alterações pleiteadas. Isso deve-se à diversidade de documentos e provas requeridos a fim de corroborar que a mudança requisitada é segura, por isso não interfere no trinômio qualidade, segurança e eficácia do medicamento já registrado. Aliado a isso, o empenho da empresa em obter tais documentos comprobatórios da mudança de maneira correta é fomentado devido à sanção de suspensão de implementar modificações pós-registro sem a autorização prévia da Anvisa para qualquer medicamento de sua titularidade, caso constatadas irregularidades nas petições de implementação imediata.

## 6.2.2. Principais requerimentos da RDC nº 73/2016

### 6.2.2.1. Documentos Gerais:

De acordo com a RDC nº 73/2016, toda a documentação solicitada para cada modificação está descrita no anexo I dessa norma. Se algum dos documentos exigidos não for aplicável, a sua ausência deve acompanhada de justificativa técnica e de dados que a suportem.

Conforme o artigo 15 da RDC nº 73/2016:

Todas as petições de mudanças pós-registro e cancelamento de registro de medicamentos devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou Guia de Recolhimento da União (GRU) isenta, quando for o caso;

II - Formulários de Petição devidamente preenchidos;

III - Justificativa da solicitação, contemplando a descrição detalhada e o racional da proposta, conforme anexo II; e

IV - Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

A exigência desses documentos cabe tanto para os peticionamentos que requerem protocolo individual (com ou sem necessidade de aguardar manifestação favorável da Anvisa para efetivação da mudança) quanto para os que não necessitam, e devem ser submetidos à Anvisa apenas por HMP. Exceto: o Formulário de Petição, que é dispensado na petição do HMP; e o PATE, que é dispensado nas petições de cancelamento de registro (BRASIL, 2016a), assim como em outros peticionamento que serão descritos no item 6.2.2.3 deste trabalho.

Nos casos em que houver mais de uma mudança simultânea para uma mesma apresentação, concentração e forma farmacêutica, o detentor do registro poderá protocolar essas mudanças paralela ou concomitantemente conforme a figura 3.

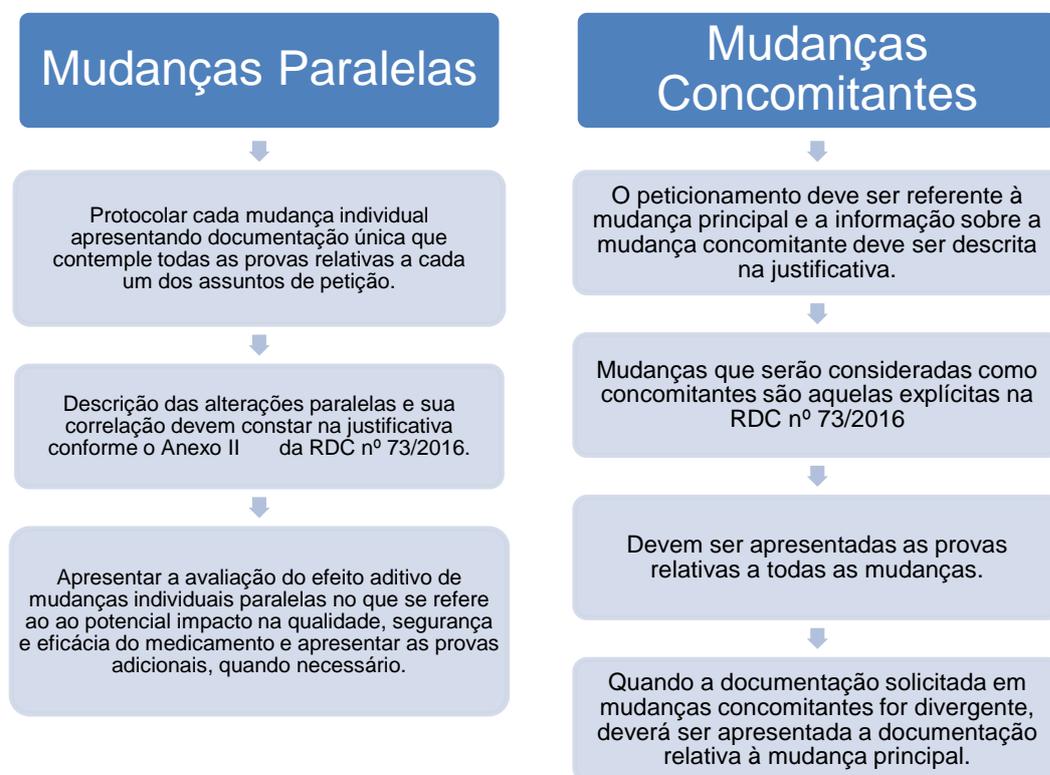


Figura 3: Requerimentos para peticionamento de Mudanças Paralelas e de Mudanças Concomitantes:

Fonte: Elaboração própria com dados da RDC nº 73/2016 (2017).

Os anexos II e IV da RDC nº 73/2016 devem ser apresentados conforme os modelos propostos na norma. E o formulário do anexo II, contendo a justificativa da solicitação, deve estar devidamente assinado pelo responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade e responsável pelo regulatório da empresa detentora do registro (BRASIL, 2016a).

A empresa detentora do registro deve atualizar as informações na bula e na rotulagem de acordo com as mudanças pós-registro, porém, somente quando expressamente solicitado na RDC nº 73/2016 ou a critério da Anvisa, será necessário anexar à petição os novos modelos de texto de bula e rotulagem (BRASIL, 2016a).

Mudanças pós-registro em medicamentos com mais de uma concentração cujas formulações sejam qualitativamente iguais, proporcionais e fabricadas no

mesmo local, com o mesmo processo produtivo, devem ser protocoladas com procedimento de produção de lotes no mínimo referente à maior e menor concentração (BRASIL, 2016).

Quando as alterações propuserem 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 deve ser tecnicamente justificada, com informações e histórico que possam fundamentar sua ausência (BRASIL, 2016a).

Os critérios de qualidade estão relacionados às provas exigidas pela RDC nº 73/2016 uma vez que para as mudanças pós-registro que exijam documentos técnicos, como relatório de produção, estudos de estabilidade, laudos de controle de qualidade, entre outros, haverá avaliação em relação às condições de Boas Práticas de Fabricação dos fabricantes do medicamento existentes no momento da produção dos lotes, relatórios e respectivas análises que foram submetidos à Anvisa. E a avaliação das condições de Boas Práticas de Fabricação de todos os documentos técnicos encaminhados para a uma mudança pós-registro poderão resultar na validação ou invalidação dos documentos apresentados (BRASIL, 2016a).

Nas mudanças pós-registro de medicamentos similares e genéricos em que é requerido relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, esse estudo deve ser realizado entre o medicamento proposto e o medicamento de referência (BRASIL, 2016a).

É permitido o envio de documentos em inglês ou espanhol, de acordo com a publicação da RDC nº 50/2013, que dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa. Contudo, autoridade sanitária poderá encaminhar exigência solicitando a tradução (BRASIL, 2016e).

#### 6.2.2.2. HMP

De acordo com Moutinho (2015), o Histórico de Mudança do Produto (HMP) foi regulamentado na RDC nº 73/2016 com maiores esclarecimentos. Ele foi

consolidado como documento formal, trazendo assim maior transparência de como e quando esse documento deve ser preenchido. Porém desde sua utilização na resolução anterior, RDC nº 48/2009, seus efeitos já demonstravam relevância.

O HMP não é nada mais do que um formulário no qual a empresa detentora do registro do medicamento deve preencher e anexar a documentação pertinente para cada processo de alteração ou inclusão pós-registro.

Conforme o artigo 29 da RDC nº 73/2016, o HMP deve conter a seguintes informações:

- I - Todas as mudanças pós-registro de implementação imediata, com ou sem protocolo, bem como as que tiveram aprovação prévia da Anvisa;
- II - Informações complementares, incluindo:
  - a) a lista de lotes fabricados ou importados no ano, destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro, incluindo data de fabricação, número e tamanho do lote (massa/volume e unidades farmacotécnicas);
  - b) última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento, conforme aprovado;
  - c) relatórios de estudos de estabilidade de acompanhamento concluídos;
  - d) demais informações que não são caracterizadas como mudanças pós-registro, mas que são atualizações de informações apresentadas no registro.

E ainda, os dados de estudo de estabilidade gerado posteriormente à apresentação do protocolo de estabilidade ou do estudo de estabilidade incompleto; e o relatório sumário de validação gerado posteriormente, nos casos em que for exigido protocolo de validação de processo (BRASIL, 2016).

Os estudos de estabilidade em andamento que apresentarem resultados fora de especificação devem ser informados imediatamente à Anvisa após investigação preliminar, incluindo a avaliação da necessidade de aplicação de medida cautelar. A proposta de ação corretiva deve ser encaminhada posteriormente à conclusão da investigação de acordo com o artigo 18 da RDC nº 73/2016.

A figura 4 exemplifica um modelo de HMP interno da empresa sem as informações complementares.

A RDC nº 73/2016 não sugere, em seu texto, um modelo para a lista de lotes fabricados ou importados no ano, destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro. A figura 5 é uma sugestão para essa informação complementar a ser submetida à Anvisa na petição do HMP.

A inclusão de equipamento idêntico, ou seja, que apresenta mesmo desenho, mesma capacidade, mesmo princípio de funcionamento e mesma marca com nova etiqueta de identificação (TAG) deve ser informada em HMP como informação suplementar, porém não há necessidade de nenhum documento ou prova adicional. Já a mudança (inclusão, substituição ou exclusão) de fornecedor da embalagem primária, desde que mantidas exatamente as mesmas especificações da embalagem não é caracterizada como mudança pós-registro, neste caso, é recomendado apenas que seja notificada como informação suplementar em HMP (ANVISA, 2016h).

### Histórico de Mudanças do Produto (HMP)

- RDC nº 73/2016 -

Número do processo	
Nome comercial	
Princípio Ativo	
Formas Farmacêuticas	
Concentrações	
Apresentações	
Período	
Houve alteração ( ) Sim ( ) Não	

Nº Controle de Mudança	Pós Registro	Número do expediente e data de protocolo	Apresentações envolvidas na mudança	Justificativa / Descrição / Razão da mudança	Data da aprovação e efetivação da mudança	Anexo referente à mudança	PATE associado à mudança
		Número do expediente: Data de protocolo:			Data da aprovação: Data de efetivação da mudança:		
		Número do expediente: Data de protocolo:			Data da aprovação: Data de efetivação da mudança:		

Legenda: N/A = Não Aplicável

Figura 4 – Exemplo de HMP interno da empresa

Fonte: Elaboração própria (2016)

**LISTAGEM DE LOTES FABRICADOS / IMPORTADOS NO PÉRIODO  
destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro**

Princípio Ativo:	
Nome Comercial:	
Forma Farmacêutica:	
Concentração:	
Fabricante:	
Período:	

APRESENTAÇÃO	Nº Lote (PRODUTO ACABADO)	Data de Fabricação	Tamanho do lote	
			Massa / Volume (unidades farmacotécnicas x peso médio do comprimido em mg OU mL do frasco / 1000000 = Kg ou L)	Unidades Farmacotécnicas (quantidade de comprimidos/ampolas/frascos no lote do produto acabado)

Figura 5 – Exemplo de lista de lotes fabricados ou importados no ano

Fonte: Elaboração própria (2017)

Segundo Anvisa (2016h), o protocolo do HMP sem as informações previstas no artigo 29 da RDC nº 73/2016 configura descumprimento da Resolução e pode ser enquadrado em seu artigo 44. Caso a empresa perceba 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.

Todas as mudanças pós-registro devem ser registradas no HMP simultaneamente à data de sua implementação e/ou aprovação. Ele deve estar atualizado e facilmente disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária quando requerido (BRASIL, 2016).

Se a mudança for classificada como de implementação imediata pela RDC nº 73/2016, só é permitida sua implementação depois que todas as provas requeridas estejam anexadas ao HMP na empresa ou no protocolo individual, dependendo da proposta de mudança. Neste caso a data da anexação de todos os documentos ao HMP na empresa e do protocolo individual, será considerada a data de implementação para as mudanças de implementação imediata. Caso haja efetivação de qualquer mudança pós-registro, inclusive as de implementação imediata, antes que as provas requeridas estejam anexadas configura descumprimento à Resolução e pode ser enquadrada como infração nos termos do artigo 44 da norma: *O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução*

*constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis (ANVISA, 2016h).*

De acordo com Anvisa (2016h), 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, porém não é necessário haver PATE em um HMP sem mudanças pós-registro.

Os dados do HMP deverão ser protocolados anualmente, no mês do aniversário do registro do medicamento, mesmo não havendo nenhuma mudança pós-registro, e deverão ser referentes ao período de 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo (BRASIL, 2016).

O protocolo do HMP deve ser realizado através do peticionamento eletrônico e selecionada a modalidade de petição eletrônica, não havendo a necessidade de envio da documentação em papel (BRASIL, 2016).

### 6.2.2.3. PATE

De acordo com o “Manual de submissão do PATE versão III”; com o “Perguntas & Respostas – Assuntos: RDC 73/2016”, 2ª edição”; e com a resolução RDC nº 73/2016, o PATE é um documento obrigatório a ser elaborado durante a efetivação da alteração proposta.

Ele aborda no mínimo todos os critérios e documentos previstos na RDC nº 73/2016 e outras normativas sanitárias relacionadas, incluindo uma avaliação crítica de todos os aspectos relevantes para a Anvisa a fim de assegurar que foram realizados e aprovados os critérios e documentos apresentados para a autoridade sanitária com a finalidade de manutenção dos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto.

As informações do PATE devem estar centralizadas no tipo de mudança pós-registro realizada, destacando-se as informações mais relevantes, as conclusões sobre as provas técnicas e os riscos envolvidos na mudança (ANVISA, 2016g). Todos os requerimentos devem estar pautados na RDC nº 73/2016, mas isso não impede que a empresa apresente o máximo de dados comprobatórios de que a qualidade, segurança e eficácia da mudança estão garantidos após a efetivação da mudança.

O PATE deve ser realizado por mudança peticionada. Cada expediente deve conter apenas um PATE (BRASIL, 2016e)

Quando o peticionamento for relacionado a mudanças paralelas, a empresa deverá redigir um único PATE contemplando todas as mudanças, incluindo as concomitantes (ANVISA, 2016g) o que contribui para a economia processual.

A empresa deverá indicar o número sequencial da versão do PATE para cada processo. As páginas do PATE deverão ser numeradas sequencialmente, e ao final de cada PATE haverá um histórico de números e versões 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 (ANVISA, 2016g). Com isso não é perdida a rastreabilidade das mudanças pleiteadas.

Esse documento pode ser solicitado no momento de uma inspeção de pós-registro.

Na figura 6 é exemplificada uma planilha para controle do versionamento dos PATE. Essa planilha deve ser elaborada e mantida pela indústria farmacêutica detentora do registro do medicamento.

CONTROLE DE VERSIONAMENTO - PARECER DE ANÁLISE TÉCNICA DA EMPRESA - PATE									
PRODUTO	FORMA FARMACÊUTICA	CONCENTRAÇÃO	APRESENTAÇÃO	MODIFICAÇÃO PÓS-REGISTRO PLEITEADA	HÁ MODIFICAÇÃO PARALELA E/OU CONCOMITANTE?		TIPO DE SUBMISSÃO	COMENTÁRIO	VERSÃO
					Sim / Não	Caso positivo, qual(is) mudança(s) pleiteada(s)?			

Figura 6 – Planilha para controle do versionamento dos PATE elaborados pela empresa

Fonte: Elaboração própria (2017)

Esse documento deve ser assinado pelo responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade, responsável pelo regulatório da empresa detentora do registro e pelos demais responsáveis pela mudança e então submetido à Anvisa na petição pós-registro de protocolo individual e na mudança reportada através do HMP, conforme o caso, em via impressa e em mídia eletrônica, de modo a permitir a realização de busca textual e cópia (ANVISA, 2016g). Por isso, quando elaborado por empresa estrangeira, não pode ser submetido diretamente.

A necessidade do PATE ser assinado pelo responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade, responsável pelo regulatório da indústria visa garantir a conformidade das boas práticas de fabricação aos aspectos regulatórios pertinentes do produto e responsabilizar a indústria.

Não é em todo peticionamento de alteração pós-registro que o PATE é exigido. Conforme artigo 15, parágrafo 2º da RDC nº 73/2016, ele é dispensado para cancelamento de registro do medicamento e cancelamento de registro da apresentação. Adicionalmente, a ausência do PATE pode ser justificada para as alterações descritas no anexo I da RDC nº 73/2016 do tipo 1.a (mudança de razão social do fabricante do IFA), 5.a (alteração de razão social do fabricante do medicamento), 12.a (mudança de nome comercial do medicamento), 12.d (exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto) e, ainda, para a inclusão de nova concentração, considerando que esta petição tem característica de registro inicial. Também não é necessário apresentar PATE quando não ocorrerem mudanças dentro do prazo anual que é contemplado o HMP (ANVISA, 2016g), quando as mudanças forem previstas exclusivamente na norma de rotulagem, pois desta forma não estão no escopo da RDC 73/2016 ou quando tratar-se de inclusão

de equipamentos gêmeos no processo produtivo do medicamento, ou seja, que apresentam o mesmo desenho, capacidade e princípio de funcionamento, apenas com etiquetas de identificação diferentes, neste caso, será mudança será informada como informação suplementar, sem a necessidade de nenhum documento adicional (BRASIL, 2016e).

O “Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa – PATE” editado e emitido pela GGMed/Anvisa em sua versão III em 03 de novembro de 2016, descreve o detalhamento do preenchimento do PATE. O nível de especificidade desse documento ratifica que o mesmo foi definido não apenas a fim de juntar documentos, mas também para ser utilizado como uma ferramenta de qualidade a fim de consolidar a avaliação da criticidade realizada pela empresa detentora do registro (BRASIL, 2016b).

O PATE deverá ser divulgado de acordo com os critérios estabelecidos pela Anvisa, resguardadas as informações sigilosas.

### **6.3. Proposta de fluxograma de atividades para preenchimento de modelo padrão do PATE sugerido, de acordo com os requerimentos da RDC nº 73/2016 e do Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa**

#### **6.3.1. Proposta de fluxograma de atividades para elaboração do PATE**

Considerando o modelo de documento definido no Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa (PATE) editado e emitido pela GGMed/Anvisa em sua versão III em 03 de novembro de 2016 foi proposto um fluxograma para elaboração do PATE conforme a figura 10.

De acordo com esse fluxograma o PATE foi dividido em três partes, onde:

- 1) A PARTE I, conforme a figura 7, contém os itens do guia de preenchimento padrão do PATE, segundo o APÊNDICE II, que devem ser obrigatoriamente preenchidos antes da condução das provas;
- 2) A PARTE II, conforme a figura 8, contém os itens que devem ser preenchidos após a condução das provas / evidências; e

- 3) A PARTE III, conforme a figura 9, contém os itens relacionados à conclusão da modificação pós-registro proposta e histórico de versões deste documento pela empresa.

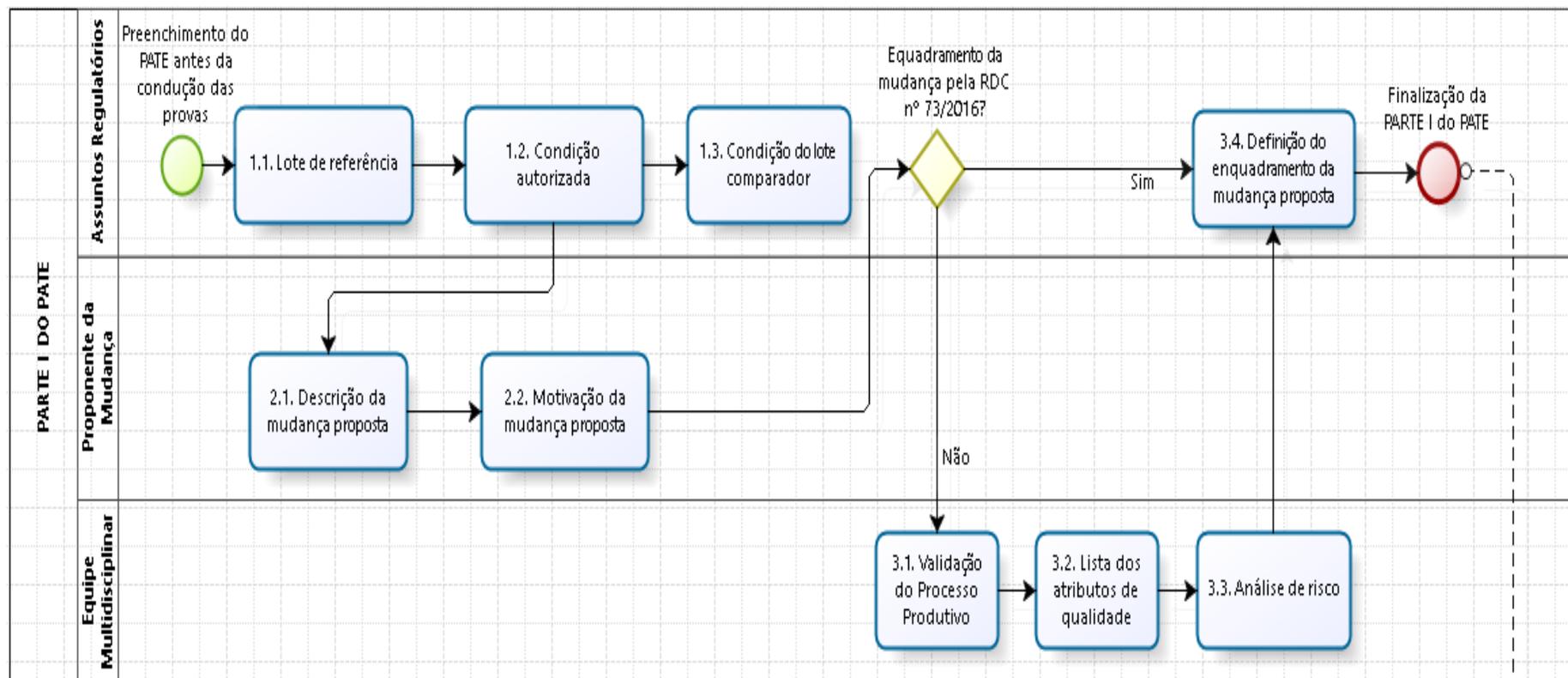


Figura 7: PARTE I do Fluxograma para elaboração do PATE.

Fonte: Elaboração própria (2017)

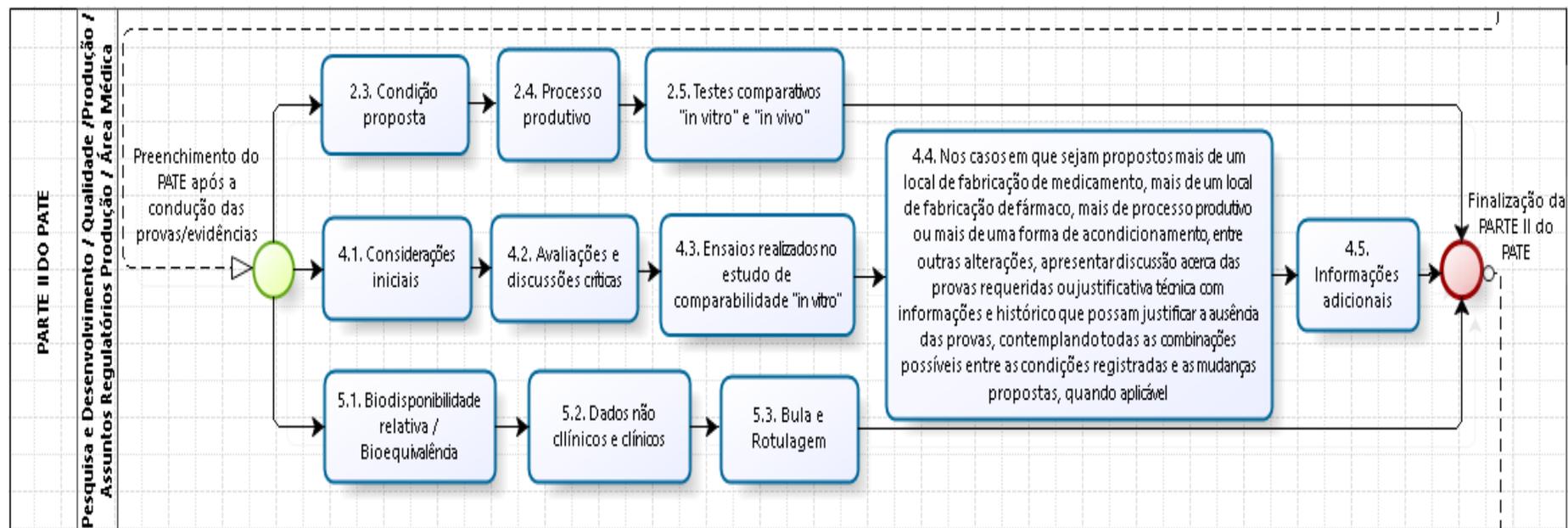


Figura 8: PARTE II do Fluxograma para elaboração do PATE.

Fonte: Elaboração própria (2017)

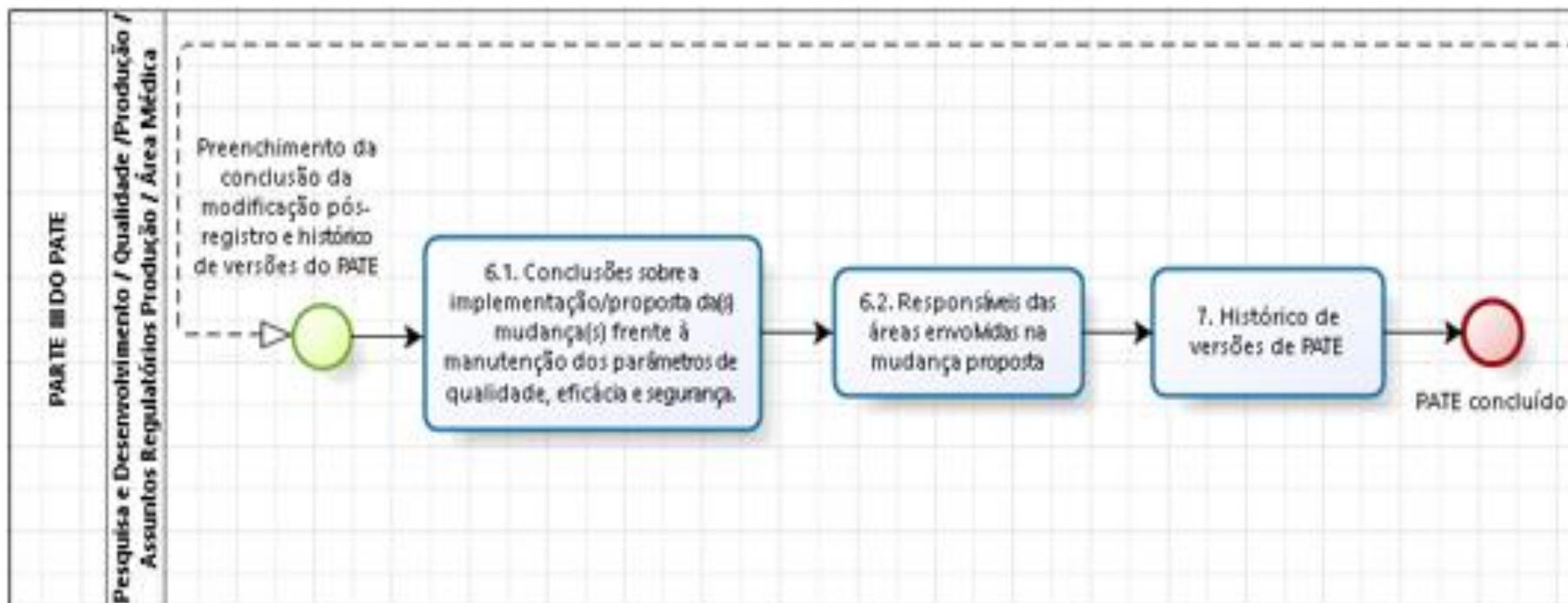


Figura 9: PARTE III do Fluxograma para elaboração do PATE.

Fonte: Elaboração própria (2017)

As áreas responsáveis pelo preenchimento de cada parte do PATE foram definidas no fluxograma de acordo com seus conhecimentos técnicos e devem considerar a mudança proposta. Se a mudança proposta refere-se à especificação e método, por exemplo, a equipe multidisciplinar além da necessidade de um representante do setor de Assuntos Regulatórios e *Compliance*<sup>13</sup>, irá necessitar de uma pessoa com expertise neste assunto, do setor de Controle de Qualidade e/ou Desenvolvimento Analítico; já para o caso de mudanças relacionadas a processo produtivo ou equipamentos, irá necessitar de um representante do setor de Assuntos Regulatórios e *Compliance* e representantes de áreas envolvidas no assunto da mudança, como Produção, Desenvolvimentos de Produtos, Engenharia, Validação, dentre outras

Esse fluxograma dá um parecer geral de como preencher o PATE, mas cada proposta de mudança terá sua peculiaridade. Ou seja, os itens indicados para preenchimento no PATE podem ser aplicáveis ou não, de acordo com avaliação da empresa e conforme o tipo de mudança pós-registro pleiteada.

Todos os itens definidos no fluxograma proposto pela figura 10, estão alinhados com o Manual de Submissão do PATE (ANVISA, 2016g) e pormenorizados através do guia de preenchimento padrão do PATE, conforme demonstrado no APÊNDICE II.

As partes do PATE devem ser preenchidas na sequência de acordo com o fluxograma definido na figura 10.

---

<sup>13</sup> *Compliance* é a área da empresa responsável pela conformidade regulatória. Ou seja, a área responsável pela garantia de que as atividades realizadas pela empresa estão de acordo com os requisitos regulatórios registrados e exigidos pela legislação pertinente.

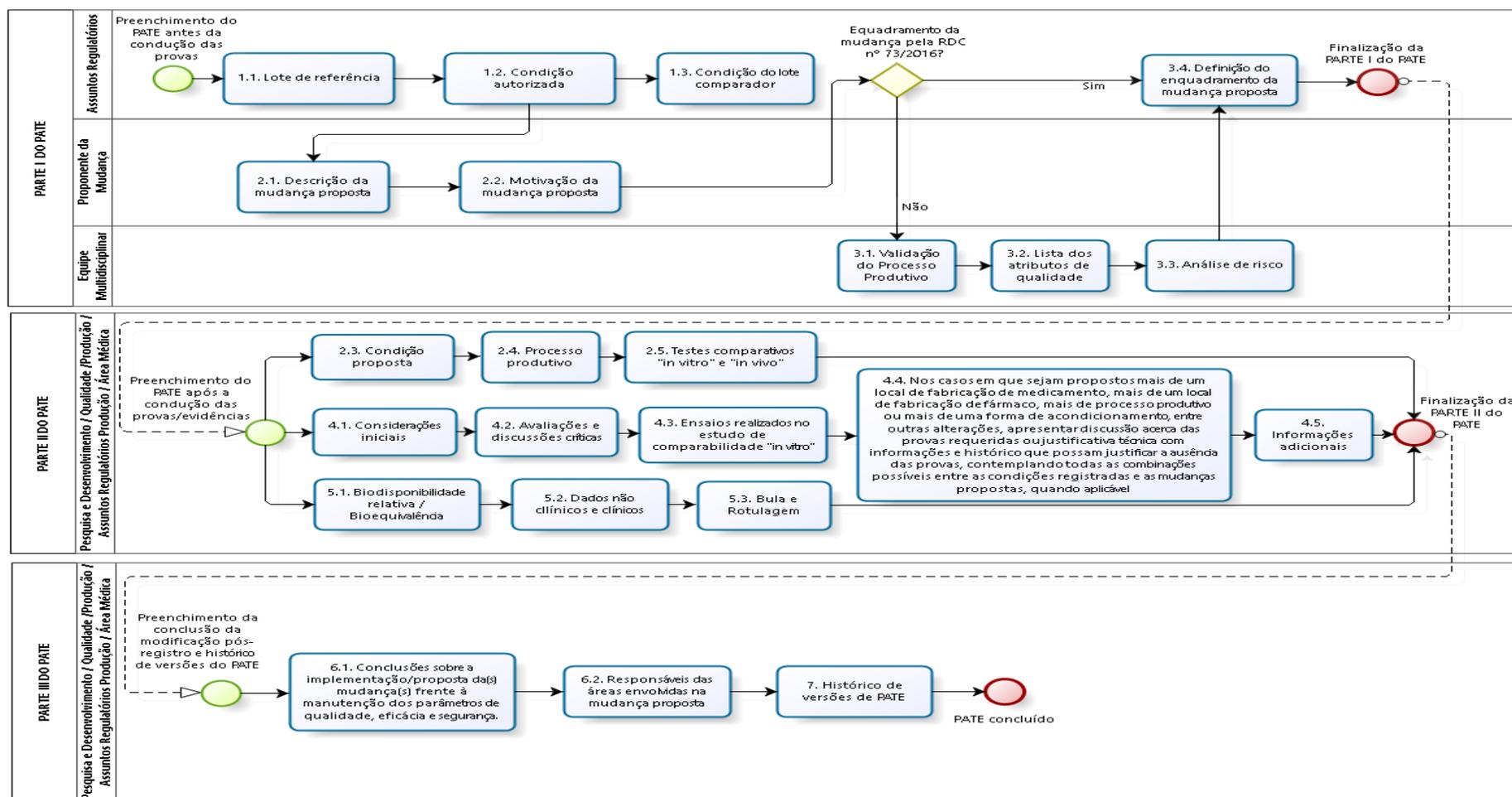


Figura 10: Fluxograma para elaboração do PATE.

Fonte: Elaboração própria (2017).

Para a execução da PARTE I de preenchimento do PATE a área de Assuntos Regulatórios deve inserir as informações necessárias nos itens “1.1. Lote de referência” e “1.2. Condição aprovada”. Já o proponente da mudança deverá preencher os itens “2.1. Descrição da mudança proposta” e “2.2. Motivação da mudança proposta”. Após isso, deve ser realizado o enquadramento da mudança por meio de duas abordagens. Pela primeira, a mudança pode ser enquadrada diretamente de acordo com a definição descrita no RDC nº 73/2016. Neste caso, necessariamente deve ser alguma das alterações descritas no quadro 7 e então a PARTE I de preenchimento do PATE estará concluída. Porém quando não for nenhuma das mudanças descritas no quadro 7, o enquadramento deve ser realizado por uma segunda abordagem. Sendo assim, o enquadramento da mudança deve avaliar a validação do processo produtivo, a lista dos atributos de qualidade que possam interferir na eficácia e segurança do medicamento e então realizar uma análise de risco contando com a presença de uma equipe multidisciplinar, ou seja, membros de diversas áreas, como Qualidade, Produção, Desenvolvimento de Produtos, Assuntos Regulatórios, Engenharia, dentre outras. Pela segunda abordagem, o enquadramento da mudança é realizado de acordo com a conclusão da análise de risco.

Tipo	Modificações
1. MUDANÇAS RELACIONADAS AO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO	a. mudança de razão social do local de fabricação do IFA
	b. substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacêutico
	c. substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA
	d. mudança menor de produção do IFA
	e. mudança maior de produção do IFA
2. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E MEDICAMENTO	a. inclusão de um novo teste
	b. exclusão de um teste ou método obsoleto
	c. estreitamento dos limites de especificação
	d. ampliação dos limites de especificação
	e. mudança menor de método analítico
	f. mudança maior de método analítico
	g. inclusão de método analítico complementar
	h. mudanças realizadas pelo fabricante do IFA
3. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DO CONTROLE DE QUALIDADE DO EXCIPIENTE	a. mudanças no controle de qualidade do excipiente

<b>Tipo</b>	<b>Modificações</b>
4. MUDANÇAS DE DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO	g. mudança maior de excipientes para forma farmacêutica em solução
5. MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE UMA OU MAIS ETAPAS DO PROCESSO PRODUTIVO DO MEDICAMENTO	i. mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas
	k. mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas
	l. mudança de excipientes para as demais formas farmacêuticas
	d. inclusão ou substituição de local de fabricação e medicamento de liberação convencional*
	e. inclusão ou substituição menor de local de fabricação de medicamento de liberação modificada*
	f. inclusão ou substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada*
	g. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento estéril*
	h. inclusão ou substituição de local de controle de qualidade
6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE	f. inclusão menor de tamanho de lote*
	g. inclusão maior de tamanho do lote*
7. MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM DO MEDICAMENTO	e. mudança maior da forma e dimensões da embalagem primária
	h. mudança maior de embalagem secundária
8. INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO	a. inclusão de nova apresentação
9. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO	a. redução do prazo de validade
	b. ampliação do prazo de validade
	c. mudança dos cuidados de conservação
	d. mudança de condição de armazenamento adicional
11. MUDANÇAS RELACIONADAS À POSOLOGIA, AMPLIAÇÃO DE USO, INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO, NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	a. inclusão de nova posologia para medicamentos novos
	b. ampliação de uso para medicamentos novos
	c. inclusão de nova via de administração para medicamentos novos
	d. inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos novos

\* somente se não houver mudança concomitante de processo / equipamento

Quadro 7 – Mudanças enquadradas pela 1º abordagem, de acordo com a RDC nº 73/2016

Fonte: Elaboração própria com dados da Anvisa (2017).

Após a condução das provas/evidências, deve ser realizada a execução da PARTE II de preenchimento do PATE por uma equipe multidisciplinar, selecionada

de acordo com a mudança proposta. Os componentes desta equipe devem preencher os itens “2.3. Condição proposta”, “2.4. Processo produtivo”, “2.5. Testes comparativos ‘in vitro’ e ‘in vivo’”, “4.1. Considerações iniciais”, “4.2. Avaliações e discussões críticas”, “4.3. Ensaio realizado no estudo de comparabilidade ‘in vitro’”, “4.4. Nos casos em que sejam propostos mais de um local de fabricação de medicamento, mais de um local de fabricação de fármaco, mais de processo produtivo ou mais de uma forma de acondicionamento, entre outras alterações, apresentar discussão acerca das provas requeridas ou justificativa técnica com informações e histórico que possam justificar a ausência das provas, contemplando todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as mudanças propostas, quando aplicável”, “4.5. Informações adicionais”, “5.1. Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência”, “5.2. Dados não clínicos e clínicos”, “5.3. Bula e Rotulagem” do modelo padrão do PATE.

Então, para a finalização do preenchimento do PATE, a PARTE III do fluxograma deve ser executada novamente por uma equipe multidisciplinar, selecionada de acordo com a mudança proposta. Nesta etapa essa equipe deve inserir informações no item “6.1. Conclusões sobre a implementação/proposta da(s) mudança(s) frente à manutenção dos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.” do PATE, os responsáveis das áreas envolvidas na mudança proposta devem assinar o documento e o histórico de versões deve ser atualizado.

#### 6.3.2. Proposta de guia de preenchimento padrão do modelo de PATE da Anvisa

A proposta de um guia de preenchimento padrão para o modelo PATE da Anvisa, (ver APÊNDICE II), descreve todos os itens requeridos pela Anvisa no PATE e ainda contém notas explicativas acerca de todos os requerimentos que a Anvisa disponibilizou no Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa (ANVISA, 2016g); na RDC nº 73/2016; nas informações pertinentes extraídas do documento “Perguntas & Respostas Assunto: RDC 73/2016” editado pela Anvisa em 05 de outubro de 2016 e, nas consultas ao “Fale Conosco” do site da Anvisa.

A elaboração desse guia de preenchimento padrão para o modelo PATE, teve como objetivo padronizar o documento requerido pela RDC nº 73/2016 de uma forma simplificada e autodidática, a fim de facilitar o preenchimento do mesmo pelas áreas responsáveis conforme apresentado no fluxograma da figura 10.

## 7. CONCLUSÃO

De 2002 a 2017 houve uma evolução regulatória desde a primeira resolução que trata do tema pós-registro de medicamentos, RE nº 477/2002, até a vigente RDC nº 73/2016. Isso pode ser inferido tanto pelos documentos e pelas definições das mudanças quanto pelos tipos de petições requeridos.

Antes da edição da RDC nº 48/2009 todas as mudanças pós-registro necessitavam de uma anuência prévia da Anvisa para efetivar suas alterações devidos às inovações tecnológicas ou ao aperfeiçoamento das práticas produtivas, por exemplo. Mas mesmo com os benefícios trazidos pela norma de 2009, apenas com a RDC nº 73/2016 a agência reguladora equiparou os requerimentos do Brasil às normas internacionais e promoveu o processo de responsabilidade compartilhada com as empresas. O que visa contribuir com a celeridade processual das alterações pós-registro sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

Ao analisar os tipos de petição das mudanças pós-registro da RDC nº 73/2016, pode-se verificar que um dos objetivos iniciais descrito na justificativa da CP nº 18/2015 foram atingidos, pois mais alterações foram tratadas como de implementação imediata.

Um outro marco verificado com a promulgação desta norma é a corresponsabilização da indústria para as modificações pleiteadas à Anvisa.

O detalhamento de requerimentos exigidos pela RDC nº 73/2016 associado ao formulário PATE promoveu um processo de adaptação das empresas que este trabalho visou contribuir através da proposta de fluxograma de atividades para execução do guia de preenchimento padrão do modelo do PATE sugerido pela Anvisa.

Alguns documentos e provas, que antes não eram requisitados, foram inseridos na norma pós-registro a fim de garantir a manutenção do trinômio qualidade, segurança e eficácia para a mudança pleiteada. Pode-se ter como exemplo a execução de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento, relatório sumário da validação de processo, dentre outros.

Sugere-se como melhoria da resolução que os itens exigidos sejam esclarecidos dentro da mesma. Pois não é prático ao setor regulado consultar guias

adicionais como o Perguntas & Respostas - Assunto: RDC 73/2016 (ANVISA, 2016h) para entendimento de alguns itens necessários como por exemplo: a mudança de fornecedor de embalagem primária sem qualquer mudança nas especificações que não configura alteração pós-registro e; a definição de equipamentos gêmeos no processo produtivo, os quais apresentam o mesmo desenho, capacidade e princípio de funcionamento, apenas com etiquetas de identificação diferentes.

Outra sugestão a ser considerada para a revisão da norma pós-registro é que não só a indústria farmacêutica deve ser corresponsável pelas mudanças pleiteadas, mas também a indústria farmoquímica, uma vez que o insumo farmacêutico ativo é desenvolvido e produzido por esta.

## 8. RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Associado a todo esse processo de alteração da norma pós-registro foi instituída a Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, que altera a Lei nº 6.360/1976 e a Lei nº 9.782/1999, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro.

Ao alterar a Lei nº 6.360/1976, a Lei nº 13.411/2016 definiu que o enquadramento do medicamento sob avaliação nas categorias prioritária e ordinária dependerá da aplicação dos critérios: complexidade técnica; e benefícios clínicos, econômicos e sociais da utilização do medicamento objeto de requerimentos. Uma vez classificado, os prazos máximos para decisão final da Anvisa nos processos peticionados conforme o quadro 8 e que tais prazos podem ser prorrogados por até um terço do prazo original, uma única vez, mediante decisão fundamentada da Anvisa expedida em, no mínimo, 15 dias úteis antes do término do prazo original.

Tipo de Processo	Categoria	Localização na Lei nº 6.360/1976	Prazo máximo
Registro	Não aplicável	§ 3º do Artigo 12	Ressalvado o disposto nos artigos 17-A, 21 <sup>14</sup> e 24-A <sup>15</sup> , o registro será concedido no prazo máximo de noventa dias (3 meses), a contar da data de protocolo do requerimento, salvo nos casos de inobservância, por parte do requerente, a esta Lei ou a seus regulamentos.
	Prioritária	Artigo 17-A	120 dias (4 meses), a partir da data de protocolo de priorização.
	Ordinária	Artigo 17-A	365 dias (1 ano), a contar da data de protocolo de registro
Pós-Registro	Prioritária	Artigo 17-A	60 dias (2 meses), a partir da data de protocolo de priorização.
	Ordinária	Artigo 17-A	180 dias (6 meses), a contar da data de protocolo de alteração pós-registro

Quadro 8 – Organização dos tipos de peticionamento, categorias e os prazos máximos para avaliação da Anvisa.

<sup>14</sup> Artigo 21. Fica assegurado o direito de registro de medicamentos similares a outros já registrados, desde que satisfaçam as exigências estabelecidas nesta Lei (BRASIL, 1976).

<sup>15</sup> Artigo 24-A. Fica estabelecida a Renovação Simplificada do Registro de Medicamentos para os medicamentos que possuam registro no órgão sanitário brasileiro durante período igual ou superior a 10 (dez), que não tenham tido relatos de ineficácia e/ou de eventos adversos significativos e que estejam adequados às exigências sanitárias vigentes, independente de sua classificação de venda (BRASIL, 1976).

Fonte: Elaboração própria com dados da Lei nº 6.360/1976 (2017).

Para atingir esse objetivo, a Lei 13.411/2016 descreve que a Anvisa deve definir, por meio de ato próprio, os procedimentos para dar publicidade aos processos de registro, de alteração pós-registro e de renovação de registro, sendo obrigatória a apresentação de informações sobre status da análise; prazo previsto para a decisão final sobre o processo; fundamentos técnicos das decisões sobre o processo.

Isto posto, a Anvisa publicou, em DOU de 03 de agosto de 2017, a Consulta Pública (CP) nº 372/2017 a fim de regulamentar a priorização de análises das petições pós-registro devido à publicação da Lei nº 13.411/2016, que determina critérios e prazos não abrangidos pela Resolução RDC nº 37, de 16 de junho de 2014 e assim como pela Instrução Normativa nº 3, da mesma data, que regulamentavam o tema e foram revogadas na data de 29 de março de 2017. A CP nº 372/2017 tem o prazo previsto para envio das contribuições de 60 dias, a partir de 11 de agosto de 2017.

De acordo com os dados levantados pela Anvisa com base nas análises concluídas no ano de 2015 (ANVISA, 2016f), o tempo médio para avaliação de peticionamentos pós-registro de medicamento genérico e similar é de quase 3 anos (999 dias) e de medicamento novo é de aproximadamente 2 anos (756 dias).

Com o advento da vigência da RDC nº 73/2016, a qual reclassificou e possibilitou a efetivação de um maior número de alterações pós-registro de implementação imediata, associado à aplicação da Lei nº 13.411/16 é esperado que a celeridade nos processos de pós-registro realmente seja atingida. Todavia não haverá tempo hábil para mensurar tal contribuição no presente trabalho.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, Elizangela Santos de; XAVIER, Elton Dias. O poder normativo e regulador das agências reguladoras federais: abrangência e limites. In: **Âmbito Jurídico**, Rio Grande, XV, n. 98, mar 2012. Disponível em: <[http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?artigo\\_id=11293&n\\_link=revista\\_artigos\\_leitura](http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?artigo_id=11293&n_link=revista_artigos_leitura)>. Acesso em: 07 fev. 2017.
2. ANDRADE, V. **Qual a importância dos medicamentos genéricos no Brasil?** Coluna Mercado Farma, 19 de agosto de 2014. Disponível em: <<http://saudebusiness.com/qual-a-importancia-dos-medicamentos-genericos-no-brasil/>> Acesso em: 04 set. 2016.
3. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Registro de Medicamentos**. Brasília, 20 de janeiro de 2005. Disponível em: <[http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_novos.htm](http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm)> Acesso em: 05 set. 2016.
4. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Curso Básico em Vigilância Sanitária. Unidade 03. **Risco Sanitário: Percepção, Avaliação, Gerenciamento e Comunicação**. Fortaleza, 2015. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33856/3428144/Unidade\\_03+-+Risco+Sanit%C3%A1rio/bf0e74f8-2a9b-4974-84d5-5cc80bd27ef9](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33856/3428144/Unidade_03+-+Risco+Sanit%C3%A1rio/bf0e74f8-2a9b-4974-84d5-5cc80bd27ef9)> Acesso em: 10 dez. 2017.
5. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O que significa alteração pós-registro?** 2016a. Disponível em: <<http://portal.Anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-fitoterapicos/alteracao-pos-registro>> Acesso em: 05 set. 2016.

6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relatório de Análise de Contribuições em Consulta Pública**. 2016b. Disponível em:  
<[http://portal.anvisa.gov.br/convenios?p\\_p\\_id=110\\_INSTANCE\\_IrSCVWqtmmttC&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_110\\_INSTANCE\\_IrSCVWqtmmttC\\_struts\\_action=%2Fdocument\\_library\\_display%2Fview\\_file\\_entry&\\_110\\_INSTANCE\\_IrSCVWqtmmttC\\_redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_entryClassName%3Dcom.liferay.portlet.document\\_library.model.DLFileEntry%26\\_3\\_documentsSearchContainerPrimaryKeys%3D20\\_PORTLET\\_452343%252C15\\_PORTLET\\_2701448%252C20\\_PORTLET\\_420023%252C15\\_PORTLET\\_513279%252C20\\_PORTLET\\_352124%252C20\\_PORTLET\\_265259%252C20\\_PORTLET\\_350980%252C20\\_PORTLET\\_350989%252C20\\_PORTLET\\_419358%252C20\\_PORTLET\\_388710%252C20\\_PORTLET\\_352645%252C20\\_PORTLET\\_350077%252C20\\_PORTLET\\_265251%252C20\\_PORTLET\\_395941%252C20\\_PORTLET\\_405711%252C20\\_PORTLET\\_229717%252C20\\_PORTLET\\_221715%252C20\\_PORTLET\\_352609%252C20\\_PORTLET\\_461367%252C15\\_PORTLET\\_302711%26\\_3\\_keywords%3Dguia%2Borientativo%26\\_3\\_assetCategoryIds%3D%26\\_3\\_cur%3D1%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_assetTagNames%3D%26\\_3\\_formDate%3D1466783789795&\\_110\\_INSTANCE\\_IrSCVWqtmmttC\\_fileEntryId=2863136](http://portal.anvisa.gov.br/convenios?p_p_id=110_INSTANCE_IrSCVWqtmmttC&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_110_INSTANCE_IrSCVWqtmmttC_struts_action=%2Fdocument_library_display%2Fview_file_entry&_110_INSTANCE_IrSCVWqtmmttC_redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_entryClassName%3Dcom.liferay.portlet.document_library.model.DLFileEntry%26_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys%3D20_PORTLET_452343%252C15_PORTLET_2701448%252C20_PORTLET_420023%252C15_PORTLET_513279%252C20_PORTLET_352124%252C20_PORTLET_265259%252C20_PORTLET_350980%252C20_PORTLET_350989%252C20_PORTLET_419358%252C20_PORTLET_388710%252C20_PORTLET_352645%252C20_PORTLET_350077%252C20_PORTLET_265251%252C20_PORTLET_395941%252C20_PORTLET_405711%252C20_PORTLET_229717%252C20_PORTLET_221715%252C20_PORTLET_352609%252C20_PORTLET_461367%252C15_PORTLET_302711%26_3_keywords%3Dguia%2Borientativo%26_3_assetCategoryIds%3D%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_assetTagNames%3D%26_3_formDate%3D1466783789795&_110_INSTANCE_IrSCVWqtmmttC_fileEntryId=2863136)> Acesso em: 17 dez. 2016.
7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Número de Medicamentos genéricos registrados**. 2016c. Disponível em:  
<<http://portal.Anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>> Acesso em: 05 set. 2016.
8. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, **Tecnologia em Serviços de Saúde – Avaliação em Serviços de Saúde**. 2016d. Disponível em:  
<<http://www.Anvisa.gov.br/servicosaude/avalia/antecedentes.htm>> Acesso em: 19 ago. 2016.
9. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Apresentação**. 2016e. Disponível em: <<http://www.Anvisa.gov.br/institucional/Anvisa/apresentacao.htm>> Acesso em: 19 ago. 2016.
10. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de Produtos - Medicamentos - Fila de Análise**. 2016f. Disponível em:  
<<http://portal.Anvisa.gov.br/fila-de-analise>> Acesso em: 07 set. 2016.
11. ANVISA. **Manual de Submissão do Parecer de Avaliação Técnica Empresa – PATE**. GGMed/ANVISA. Versão III, Brasília, 03 de novembro de 2016. 2016g. Acesso em: 16 dez. 2016.

12. ANVISA. **Perguntas & Respostas Assunto: RDC 73/2016**. ANVISA. 2ª edição, Brasília, 05 de outubro de 2016. 2016h. Acesso em: 16 dez. 2016.
13. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Institucional**. 2017a. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>> Acesso em: 24 jan 2017.
14. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos e definições**. 2017b. Disponível em < <http://portal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes7>> Acesso em: 20 fev. 2017.
15. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nova RDC para pós-registro de medicamentos assegura diminuição de filas e maior qualidade dos produtos - Busca - Anvisa**. 2017c. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=2646086&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=nova-rdc-para-pos-registro-de-medicamentos-assegura-diminuicao-de-filas-e-maior-qualidade-dos-produtos&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2646086&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=nova-rdc-para-pos-registro-de-medicamentos-assegura-diminuicao-de-filas-e-maior-qualidade-dos-produtos&inheritRedirect=true)>. Acesso em: 1 ago. 2017.
16. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Justificativa para a proposta de regulamentação de priorização de análise de petições de registro e pós-registro de medicamentos**. Processo nº: 25351.087215/2017. Consulta Pública nº 372/2017. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3488774/Justificativa\\_CP.pdf/ce79e3da-1010-4e78-b2f3-f24e906fcd5e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3488774/Justificativa_CP.pdf/ce79e3da-1010-4e78-b2f3-f24e906fcd5e)>
17. AVILA, J. DE P. C. O Desenvolvimento do Setor Farmacêutico: a Caminho de uma Estratégia Centrada na Inovação. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 3, n. 2, p. 283–307, dez. 2004.
18. BARBOSA, D. B. **Os requisitos da patente de invenção**. 2002. Disponível em: <http://www.denisbarbosa.addr.com/119.rtf>. Acesso em: 27 jul. 2017.
19. BARREIRO, E.J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal**. As bases moleculares da ação dos fármacos. Ed. Artmed. 3ª edição, 2015.
20. BESSANT, J.; TIDD, J. **Inovação e Empreendedorismo: Administração**. Bookman Editora, 2009.

21. BRASIL. CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE 1988. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Constituicao/Constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm)> . Acesso em: 05 ago. 2016.
22. BRASIL. CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE 1988. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Constituicao/Constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm)> . Acesso em: 05 ago. 2016.
23. BRASIL. Consulta Pública nº 372, de 02 de agosto de 2017. Dispõe sobre a priorização de análises de petições de registro e pós registro de medicamento. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 03 de agosto de 2017. Disponível em: <[http://www.lex.com.br/legis\\_27481731\\_CONSULTA\\_PUBLICA\\_N\\_372\\_DE\\_2\\_DE\\_AGOSTO\\_DE\\_2017.aspx](http://www.lex.com.br/legis_27481731_CONSULTA_PUBLICA_N_372_DE_2_DE_AGOSTO_DE_2017.aspx)> Acesso em: 05 ago. 2017.
24. BRASIL. Instrução Normativa IN n. 11, de 06 de outubro de 2009. Dispõe sobre os procedimentos relacionados à protocolização do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições de alteração ou de inclusão de local de fabricação de medicamentos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada, IN nº 11, de 6 de outubro de 2009. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 6 de outubro de 2009. Disponível em: <[http://www.ANVISA.gov.br/legis/resol/2003/in/11\\_09in.htm](http://www.ANVISA.gov.br/legis/resol/2003/in/11_09in.htm)> Acesso em: 17 dez. 2016.
25. BRASIL. Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 23 de setembro de 1976. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L6360.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm)> Acesso em: 17 dez. 2016.
26. BRASIL. Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 de setembro de 1990. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L8080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm)> Acesso em: 05 ago. 2016.
27. BRASIL. Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 26 de janeiro de 1999. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm)> Acesso em: 05 ago. 2016

28. BRASIL. Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996. **Presidência da República**, Brasília, 1996. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9279.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9279.htm). Acesso em: 26 jul. 2017.
29. BRASIL. Portaria n. 593, de 25 de agosto de 2000. Define o Regimento Interno e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 22 de dezembro de 2000. Disponível em: [http://www.editoramagister.com/doc\\_310689\\_PORTARIA\\_N\\_593\\_DE\\_25\\_DE\\_AGOOSTO\\_DE\\_2000.aspx](http://www.editoramagister.com/doc_310689_PORTARIA_N_593_DE_25_DE_AGOOSTO_DE_2000.aspx) Acesso em: 25 fev. 2017.
30. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 17, de 06 de outubro de 2009. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. ANVISA. **Diário oficial da União**. Brasília, 16 abril de 2010. 2009a. [http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017\\_16\\_04\\_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa) Acesso em: 17 dez. 2016.
31. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 48, de 06 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. ANVISA. **Diário oficial da União**. Brasília, 06 outubro de 2009. 2009b. Acesso em: 05 set. 2016.
32. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 60 de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. ANVISA. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 de outubro de. 2014. Acesso em: 06 set. 2016.
33. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. ANVISA. **Diário Oficial da União**, Brasília, 08 de setembro de 2009. 2009c. Acesso em: 25 fev. 2017.
34. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 71 de 22 de dezembro de 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. ANVISA. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 de dezembro de. 2009. 2009d. Acesso em: 25 fev. 2017.
35. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 73, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. ANVISA. **Diário oficial da União**. Brasília, 08 de abril de 2016. 2016a. Acesso em: 06 set. 2016.

36. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 76 de 02 de maio de 2016. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos. ANVISA. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 de maio de 2016. 2016b. Acesso em: 25 fev. 2017.
37. BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 121, de 04 de novembro de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 73, de 07 de abril de 2016. ANVISA. **Diário oficial da União**. Brasília, 07 de novembro de 2016. 2016c. Acesso em: 06 set. 2016.
38. BRASIL. Resolução Específica n. 477, de 20 de março de 2002. Guia para realização de alterações e inclusões pós-registro de medicamentos. ANVISA. **Diário oficial da União**. Brasília, 20 de março de 2002. Acesso em: 05 fev. 2016.
39. BRASIL. Resolução Específica n. 893, de 29 de maio de 2003. Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de medicamentos. ANVISA. **Diário oficial da União**. Brasília, 29 de maio de 2003. Acesso em: 05 fev. 2016.
40. CALIXTO J., MORETTO L. D. **Gerenciamento de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica**. SINDUSFARMA vol.14, 2011.
41. CARVALHO FILHO, José dos Santos. **Manual de Direito Administrativo**. 22 ed. Rio de Janeiro, Lumen Juris, 2009
42. CASSIER, M. *Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004*. **Entreprises et Histoire**, n. 36, p. 29 - 47, 2004.
43. CESAR, B. de B. F. Análise do Gerenciamento do Controle de Mudanças em um Empresa Multinacional Farmacêutica. **Dissertação de Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica**, Farmanguinhos / FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2014.
44. CORREA, C. *Implementing pro-competitive criteria for the examination of pharmaceutical patents*. **South Centre Research working paper**, n. 64, 2016.
45. COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária: Proteção e defesa da saúde**. São Paulo, Ed. Hucitec/Sobravime, 1999.

46. COSTA, E. A. **Vigilância sanitária - temas para debate** Salvador: EDUFBA, 2009. 237 p. ISBN 978-85-232-0652-9. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/6bmrk>> Acesso em: 19 ago. 2016.
47. FRANÇOSO, M. S. A Indústria Farmacêutica nos países emergentes: um estudo comparativo sobre a trajetória de desenvolvimento do setor na Índia e no Brasil. **Monografia Ciências Econômicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filhos (UNESP)**, campus Araraquara 2011.
48. FRENKEL, J. Análise da cadeia farmacêutica. In: COUTINHO, L. G. et al. **Estudo da competitividade de cadeias integradas no Brasil**: impacto das zonas de livre comércio. Campinas, SP: Unicamp, 2002.
49. Guia 2017 : Dados do setor. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2017/dados-do-setor/>>. Acesso em: 15 jul. 2017.
50. INPI. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. **Resolução 169/201: Instituir as Diretrizes de Exame de Pedido de Patente**, 2016. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/legislacaopatente-1>. Acesso em: 27 jul. 2017.
51. Lucchese, G. Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil. Tese de Doutorado. CAPÍTULO II – VIGILÂNCIA SANITÁRIA E REGULAÇÃO DO RISCO. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2001. Disponível em: [https://portalteses.iciet.fiocruz.br/transf.php?script=thes\\_chap&id=00008904&lng=pt](https://portalteses.iciet.fiocruz.br/transf.php?script=thes_chap&id=00008904&lng=pt) Acesso em: 17 out. 2017.
52. INPI. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. **Resolução 169/201: Instituir as Diretrizes de Exame de Pedido de Patente**, 2016. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/legislacaopatente-1>. Acesso em: 27 jul. 2017.
53. MAGALHÃES, J. L. DE; ANTUNES, A. M. DE S.; BOECHAT, N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. **RECIIS**, v. 5, n. 1, 31 mar. 2011.
54. MARCHETTI, R. C. H. Histórico de mudanças de produto: uma inovação para os processos de alterações pós-registro de medicamentos. **Monografia de Pós-Graduação Lato Sensu como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas**, Farmanguinhos / FIOCRUZ, Rio de Janeiro 2015.

55. MASTROIANNI, P.C.; LUCCHETTA, R.C. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 32(1):127-132, 2011. ISSN 1808-4532.
56. MELO, D, O, DE; RIBEIRO, E; STORPIRTIS, S. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*** vol. 42, n. 4, out./dez., 2006.
57. MELO, JHC. Implementação de um Sistema de Gestão de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica. Congresso Nacional de Excelência em Gestão. LATEC / UFF, 2013.
58. MOUTINHO, J. C. M. DA S. **RELATÓRIO DE ANÁLISE DE CONTRIBUIÇÕES EM CONSULTA PÚBLICA - CP nº 18/2015**. DOU: 11/03/2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/CP+18-2015+-+RAC.pdf/894003a6-2d30-40e5-b239-eea2aba6ca8f?version=1.0>>. Acesso em: 2 ago. 2017.
59. MUCHEMU, DN. *Change Control for FDA Regulated Industries*. AuthorHouse, 2007
60. NASCIMENTO, M.C. Medicamentos: ameaça ou apoio à saúde?: vantagens e perigos do uso de produtos da indústria farmacêutica mais consumidos no Brasil: vitaminas, analgésicos, antibióticos e psicotrópicos. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2003, 200p.
61. OLIVEIRA, E. A. DE; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 11, nov. 2006.
62. ORNELLAS, M. C. G. DA S. D'; NORONHA, P. DA C. Direito Humano à Saúde, Acesso a Medicamentos e Propriedade Industrial: Interpretação do Conceito de Invenção e dos Requisitos de Patenteabilidade no Âmbito Farmacêutico. **Revista de Direitos Humanos em Perspectiva**, v. 2, n. 2, p. 128–143, 1 dez. 2016.
63. PETROVA E. ***Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development***. Capítulo 2 do livro *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry* da série *International Series in Quantitative Marketing* (ISQM, volume 20) p 19 – 35, Estados Unidos, 2014.

64. PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da indústria Farmacêutica Brasileira. **Química Nova**, v. 36, p. 1557–1560, 2013. Disponível em: <<http://submission.quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2013/vol36n10/11-NE13768.pdf>> Acesso em: 13. jun 2017
65. POGGE, T. Medicamentos para o mundo: incentivando a inovação sem obstruir o acesso livre. **SUR - REVISTA INTERNACIONAL DE DIREITOS HUMANOS**, Ano 5. Número 8, p. 122–149, São Paulo, jun. 2008.
66. PORTER, M. E. **Competitive advantage**. Nova Iorque, Macmillan, 1985.
67. QUEIROZ, M. A. L. de; VASCONCELOS, F. C. de. **Inovação e Imitação na Indústria Farmacêutica: estratégias empresariais a partir da regulamentação dos medicamentos genéricos** REBRAE. Revista Brasileira de Estratégia, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 107-118, jan./abr. 2008.
68. QuintilesIMS Institute. **Outlook for Global Medicines through 2021 Balancing Cost and Value**. Dezembro, 2016. Disponível em: <[http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/outlook\\_for\\_global\\_medicines\\_through\\_2021](http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/outlook_for_global_medicines_through_2021)> Acesso em: 12 fev. 2017
69. ROMAN, Daniel Derek; PUETT JUNIOR, Joseph Fallow. **International Business and Technological Innovation**<sup>1</sup>. ed. New York: Elsevier Science Publishing Co., 1983.
70. SANT'ANNA, A.; PAULO DA SILVA PINTO JUNIOR, R. Composição probabilística no cálculo das prioridades na FMEA. **Revista Eletrônica Sistemas & Gestão** 5 (3) 179-191. 2010
71. SANTOS, M. C. B. G. Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira. **Programa de pós-graduação em Engenharia de Produção**, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), campus de São Carlos 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/3633>>. Acesso em: 23 ago. 2016.
72. SCHUMPETER, J. **A. Entrepreneurship as Innovation**. Rochester, NY: Social Science Research Network, 2000. Disponível em: <<https://papers.ssrn.com/abstract=1512266>>. Acesso em: 30 ago. 2016.

73. SILVEIRA, L. C. DA. Ciência, tecnologia, inovação e vigilância sanitária. **Dissertação de Mestrado em Desenvolvimento Sustentável**, Universidade de Brasília, Brasília, 2006. Disponível em: <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/4763>>. Acesso em: 30 ago. 2016.
74. SOARES, M. da L. C. *et al.* Revisão dos Procedimentos de Pós-Registro de Medicamentos. 2006. Concurso Inovação na Gestão Pública Federal
75. SOARES, E. X. C. Autorização de introdução no mercado de medicamentos em Portugal. **Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas**, Universidade Fernando Pessoa. Porto – Portugal, 2014. Disponível em: <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4636/1/PPG\\_21868.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4636/1/PPG_21868.pdf)>. Acesso em: 21 jul. 2017
76. SOUSA, C. M. A; CASTILHO, P, F, N, DE; FRANÇA, R, R. Revisão das mudanças pós-registro de medicamentos sintéticos, incluindo a reclassificação da mudança, revisão de documentos apresentados para a autoridade sanitária e procedimentos de protocolo diferenciados por classificação de complexidade da mudança pós-registro e responsabilização das empresas farmacêuticas. **Prêmio UNIVISA 2015**. 05 de março de 2015.
77. TOLEDO, J. C. DE. Gestão da mudança da qualidade de produto. *Gestão & Produção*, v. 1, n. 2, p. 104–124, ago. 1994.
78. TORRES, R. L. **A POLÍTICA DE DESENVOLVIMENTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA DE 2003 A 2014**. Blucher Engineering Proceedings. 1o ENCONTRO DA NACIONAL DE ECONOMIA INDUSTRIAL E INOVAÇÃO. 2016 Disponível em: <<http://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/a-politica-de-desenvolvimento-da-industria-farmacutica-brasileira-de-2003-a-2014-25279>> Acesso em: 07 set.2017.
79. TURNER, SG. *Pharmaceutical Engineering Change Control*. **Pharmaceutical Technology**, v.5, n.1, p.2-12, 2003.
80. VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Editora Artmed, p. 160-162, 2013.
81. WIKIPÉDIA. Desenvolvido pela *Wikimedia Foundation*. Apresenta conteúdo enciclopédico. Disponível em: < [https://pt.wikipedia.org/wiki/Droga\\_sint%C3%A9tica](https://pt.wikipedia.org/wiki/Droga_sint%C3%A9tica) > e < [https://pt.wikipedia.org/wiki/Droga\\_semissint%C3%A9tica](https://pt.wikipedia.org/wiki/Droga_semissint%C3%A9tica) >. Acesso em: 10 Dez 2017

82. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The state of world health: life expectancy, health expectancy**, 1997. Disponível em: <[www.who.int/whr](http://www.who.int/whr)>. Acesso em: 05 set.2016.

83. ZAHRA, S.A. *Technology strategy and financial performance: examining the moderating role of the firm competitive environment*. **Journal of Business Venturing**, v. 11, p. 189 – 219, 1996.

10. **APÊNDICE I**

Divergências de documentação requerida pela RDC nº 73/2016 para as mudanças de implementação imediata em relação à documentação solicitada pela legislação anterior, RDC nº 48/2009.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo (IFA).	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada.	Não solicitada.
	Lista contendo os nomes e endereços das empresas envolvidas nas diferentes etapas de fabricação, incluindo redução do tamanho de partícula, controle de qualidade e estabilidade do IFA.	Não solicitada.
	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA para o insumo farmacêutico ativo, objeto de registro, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC, desde que satisfatória na última inspeção. No caso de IFAs não constantes da lista de prioridades de registro e com fabricação internacional, este documento poderá ser substituído por Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem.	Não solicitada.
	Declaração de que a validação de processo do IFA foi realizada.	Não solicitada.
	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.	Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do fármaco.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo (IFA).	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.	Laudo analítico de controle de qualidade do fármaco referente a 1(um) lote emitido pelo fabricante do medicamento.
	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição proposta.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote.
	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento.	Não solicitada.
	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.	Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado.
	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado.
	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta.	Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável;
	Relatório técnico contendo descrição da rota de síntese e fluxograma de fabricação do IFA, destacando-se a alteração proposta e respectivos controles das etapas críticas do processo de fabricação.	Rota de síntese completa com produtos intermediários;

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do IFA e do medicamento	Justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.	Não solicitada.
	Cópia do método analítico proposto com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.	Não solicitada.
	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA ou do medicamento referentes a 1 (um) lote analisado com o teste aprovado e 1 (um) lote analisado com o teste proposto.	Não solicitada.
	Relatório de validação do método analítico proposto.	Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado.
	Descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e justificativa dos limites de especificação propostos.	Descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência.
	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA ou do medicamento referentes a 1 (um) lote analisado com os métodos/limites de especificação aprovados e 1 (um) lote analisado com os métodos/limites de especificação propostos.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote.
	Cópia do método analítico aprovado e do proposto com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.	Referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.
	Justificativa e avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.	Não solicitada.
	Dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.	Não solicitada.
	Justificativa do fabricante do IFA para as especificações, quando não compendial.	Não solicitada.
	Cópia de nova especificação e/ou novo método analítico emitida pelo fabricante do IFA.	Não solicitada.
	Laudo analítico emitido pelo fabricante do IFA referente a 1 (um) lote analisado com a nova especificação, o novo método ou o novo teste.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do IFA e do medicamento	Relatório de validação do método analítico emitido pelo fabricante do IFA.	Não solicitada.
	Justificativa do fabricante do medicamento para não realização da mudança no seu controle de qualidade, quando aplicável.	Não solicitada.
Mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos do controle de qualidade do excipiente.	Descrição do teste, limites de especificação ou método analítico proposto; comparação e avaliação das diferenças entre o proposto e o aprovado e justificativa da mudança com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio e validação.	Não solicitada.
	Laudos analíticos de controle de qualidade do excipiente referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos.	Não solicitada.
	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.	Não solicitada.
	Para inclusão ou substituição de método analítico, dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado, quando não compendial.	Não solicitada.
Mudanças de descrição e composição do medicamento.	Descrição das especificações relacionadas à mudança aprovada e proposta.	Descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência.
	Discussão sobre as diferenças entre o processo de produção aprovado e o proposto, destacando o potencial impacto no desempenho do produto.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças de descrição e composição do medicamento.	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado com a condição aprovada e 1 (um) lote fabricado com a condição proposta. No caso de soluções, deve conter testes como viscosidade, pH e osmolaridade (para <u>mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas em solução</u> ).	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote.
	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. No caso do item mudança <u>menor de sulco</u> , perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada com o comprimido inteiro e a nova condição com o comprimido inteiro e partido. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta.	Não solicitada.
	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.	Documentação não solicitada para atualizações de especificações e métodos analíticos. Porém para as mudanças relacionadas aos excipientes era solicitado "Protocolo de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado"
	Descrição dos componentes da tinta e comprovação de seu uso farmacêutico	Não solicitada.
	Especificações dos excipientes cujas informações ainda não constem no registro, acompanhadas de testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, laudo analítico de controle de qualidade e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio	Não solicitada.
	Avaliação da interferência da tinta no método de análise do produto acabado.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças de descrição e composição do medicamento.	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. Nos casos de exclusão de sulco, esta prova pode ser dispensada.	Não solicitada.
	Ordem de produção e quadro comparativo "A" do anexo IV.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do anexo V
	Protocolo de validação do processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.	Não solicitada.
	Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação.	Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante; Parágrafo único. Quando se tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor sabor ou odor será dispensada a apresentação do item V.
	Informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível.	Informações referentes à encefalopatia espongiforme transmissível, para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro
	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento. Para o item "Mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor", caso a mudança resulte em exclusão ou diminuição de excipientes responsáveis pela cor e sabor, esta prova pode ser dispensada.	Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado
Mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento.	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada. A atualização do registro somente deve ser realizada após a regularização da AFE para empresas nacionais ou do CBPF para empresas localizadas fora do Brasil.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento.	Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado.	Não solicitada.
	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado.	Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido;
	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.	Em caso de “Alteração ou Inclusão de local de embalagem primária” era solicitado protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote. Para “Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional ou medicamento de liberação modificada era solicitado” era solicitado relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado e relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto
	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas.	Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição
	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto
	Relatório sumário da validação de processo. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento.	Protocolo de validação de processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.	Não solicitada.
	Ordem de produção e quadro comparativo "B" do anexo IV.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do anexo V.
	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado/analísado no local aprovado e 1 (um) lote industrial fabricado/analísado no local proposto.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote
	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta, em substituição a esta prova. Para as mudanças "f" e "g", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho in vitro devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.	Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável
	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.	Não solicitada.
	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência
	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, no caso de laboratório instalado em indústria farmacêutica. Quando a inclusão ou substituição não for para uma indústria farmacêutica poderá ser apresentada habilitação Reblas. Para laboratório instalado em indústria internacional deverá ser apresentado documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou equivalente que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Laboratório.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento, equipamento e tamanho de lote.	Ordem de produção e quadro comparativo "B" do anexo IV.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do anexo V
	Ordem de produção e quadro comparativo "B" e "C" do anexo IV.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a", "c" e "d" do anexo V
	Quadro comparativo "B" do anexo IV.	Não solicitada.
	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote
	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para forma farmacêutica em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "b" e "g", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho in vitro devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.	Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável
	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.	Não solicitada para "Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária" Solicitado Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote para "alteração ou inclusão menor do processo de produção" Solicitado relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado para alteração ou inclusão moderada do processo de produção

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento, equipamento e tamanho de lote.	<p>Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Para mudança maior do processo de produção (item "b") e mudança maior de equipamento (item "e"), deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança. Para mudança menor de equipamento (item "d"), quando se tratar de substituição ou inclusão de equipamento de mesmo desenho e princípio de funcionamento, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial. Para inclusão menor de tamanho de lote (item "f"), quando se tratar de aumento ou redução de tamanho de lote em até 10 vezes o tamanho de lote referência, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.</p>	<p>Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote para alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento e para inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes</p> <p>Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado e relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes, a ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto para alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho ou princípio de funcionamento</p> <p>Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado para inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes</p>
	<p>Relatório sumário de validação de processo. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto. Para mudança menor de equipamento (item "d"), apresentar estudo de similaridade para os equipamentos envolvidos.</p>	<p>Não solicitada.</p>
	<p>Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação</p>	<p>Não solicitada.</p>

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas ao processo de produção do medicamento, equipamento e tamanho de lote.	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas.	Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição; Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula; Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea;
Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento.	Caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando aplicável.	Não solicitada
	Testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, certificado analítico de controle de qualidade da embalagem e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio. Para mudança menor de composição de embalagem primária, esta prova pode ser dispensada caso não tenha havido alteração no controle de qualidade.	Especificação do material de acondicionamento Relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem para soluções parenterais de pequeno e grande volume e nutrição parenteral
	Comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e 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.	Não solicitada
	Comprovação das características protetoras da embalagem, como permeabilidade a oxigênio, dióxido de carbono, umidade, transmissão da luz. Comparação com dados da embalagem anterior, quando aplicável. Para mudança menor de composição de embalagem primária, estes resultados devem demonstrar proteção equivalente ou superior.	Não solicitada

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento.	Dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento, quando aplicável.	Não solicitada
	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento, quando houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume	Relatório de estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes
	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento	Não solicitada
	Relatório de estudo de fotoestabilidade.	Não solicitada
	Layout da nova embalagem e texto de bula, quando aplicável.	Não solicitada
	Caracterização do material e sua embalagem.	Não solicitada.
	Resultados dos estudos que demonstrem a necessidade de sua alteração, inclusão ou exclusão.	Não solicitada.
	Descrição e justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.	Não solicitada.
	Para mudança, inclusão ou substituição de método analítico, avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.	Não solicitada.
	Laudos analíticos de controle de qualidade da embalagem referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos.	Não solicitada.
	Para inclusão ou substituição de teste e mudança, inclusão ou substituição de método analítico, cópia do método analítico aprovado e do proposto com respectivas referências bibliográficas e cópia de compêndio e validação, se aplicável.	Não solicitada.

Mudança	Documentação requerida pela RDC nº 73/2016	Documentação requerida pela RDC nº 48/2009
Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento.	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.	Não solicitada.
	Para substituição de teste, mudança, inclusão ou substituição de método analítico, dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.	Não solicitada.
Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento.	Relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou acompanhamento referente a 1(um) lote do medicamento, demonstrando que o medicamento não é estável no prazo de validade registrado.	Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes
	Provas que suportem a alteração, caso aplicável.	Não solicitada.
Mudanças relacionadas ao nome do medicamento, cancelamento do registro do medicamento e exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto.	Lista dos locais que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico do detentor do registro.	Não solicitada.

## 11. APÊNDICE II

PROPOSTA DE GUIA DE PREENCHIMENTO PADRÃO  
 PARA O MODELO DA ANVISA DO PATE PARA PÓS-  
 REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS, GENÉRICOS E  
 SIMILARES

A partes descritas em cinza são apenas orientativas e devem ser excluídas no documento final.

# PATE

## – PARECER DE ANÁLISE TÉCNICA EMPRESA PARA PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS NOVOS, GENÉRICOS E SIMILARES –

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

<b>Mudança pleiteada</b>	
--------------------------	--

PATE - PARTE I	
Itens deverão ser obrigatoriamente preenchidos antes da condução das provas. Após preenchimento destes, a empresa poderá definir o enquadramento da mudança.	
#	Item
1.	<a href="#">CONDICÃO AUTORIZADA</a>
1.1.	<a href="#">Lote de referência</a>
1.2.	<a href="#">Condição autorizada</a>
1.3.	<a href="#">Condição do lote comparador</a>
2.	<a href="#">MUDANCA PROPOSTA</a>
2.1.	<a href="#">Descrição da mudança proposta</a>
2.2.	<a href="#">Motivação da mudança proposta</a>
3.	<a href="#">DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANCA PROPOSTA CONFORME RDC Nº 73/2016</a>
3.	<a href="#">AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANCA</a>
3.1.	<a href="#">Validação do processo produtivo</a>
3.1.	<a href="#">Lista dos atributos de qualidade</a>
3.2.	<a href="#">Análise de Risco</a>
3.3.	<a href="#">Definição do enquadramento da mudança proposta</a>

PATE - PARTE II	
Itens deverão ser preenchidos após condução das provas / evidências.	
#	Item
2.	<a href="#">MUDANCA PROPOSTA</a>
2.3.	<a href="#">Condição proposta</a>
2.4.	<a href="#">Processo produtivo</a>
2.5.	<a href="#">Testes comparativos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></a>
4.	<a href="#">ASPECTOS DA QUALIDADE</a>
4.1.	<a href="#">Considerações iniciais</a>
4.2.	<a href="#">Avaliações e discussões críticas</a>
4.3.	<a href="#">Ensaio realizados de comparabilidade <i>in vitro</i></a>
4.4.	<a href="#">Discussão acerca de todas as combinações possíveis entre as condições registradas e propostas</a>
4.5.	<a href="#">Informações adicionais</a>
5.	<a href="#">OUTROS ASPECTOS</a>
5.1.	<a href="#">Biodisponibilidade relativa / Bioequivalência</a>
5.2.	<a href="#">Dados Não Clínicos e Clínicos</a>
5.3.	<a href="#">Bula e Rotulagem</a>

PATE - PARTE III	
Itens relacionados a conclusão da modificação pós-registro proposta e histórico de versões deste documento pela empresa	
#	Item
6.	<a href="#">CONCLUSÃO</a>
6.1.	<a href="#">Conclusões sobre a implementação/proposta da(s) mudança(s) frente à manutenção dos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança</a>
6.2.	<a href="#">Responsáveis das áreas envolvidas na mudança proposta</a>
7.	<a href="#">HISTÓRICO DE VERSÕES DE PATE</a>

## ÍNDICE

<b><u>1. CONDIÇÃO AUTORIZADA</u></b> .....	<b>10</b>
<b><u>1.1. Lote de referência</u></b> .....	<b>10</b>
<u>1.1.1. Número do lote de referência:</u> .....	10
<u>1.1.2. Origem do lote referência:</u> .....	10
<u>1.1.3. Tamanho do lote de referência:</u> .....	10
<u>1.1.4. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes:</u> .....	11
<b><u>1.2. Condição autorizada</u></b> .....	<b>11</b>
<u>1.2.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação):</u> .....	11
<u>1.2.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) do medicamento e descrição da função dos excipientes:</u> .....	11
<u>1.2.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s):</u> .....	11
<u>1.2.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada:</u> .....	11
<u>1.2.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver:</u> 113	
<u>1.2.4. Prazo de validade do medicamento:</u> .....	11
<u>1.2.5. Cuidados de conservação do medicamento:</u> .....	11
<u>1.2.6. Acondicionamento(s) do medicamento:</u> .....	11
<u>1.2.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s) do medicamento:</u> .....	11
<u>1.2.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e dos excipientes.</u> .....	11
<b><u>1.3. Condição do lote comparador</u></b> .....	<b>11</b>
<u>1.3.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação):</u> .....	11
<u>1.3.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) do medicamento e descrição da função dos excipientes:</u> .....	11
<u>1.3.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s):</u> .....	11
<u>1.3.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada:</u> .....	11

<u>1.3.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver:</u>	117
<u>1.3.4. Prazo de validade do medicamento:</u>	11
<u>1.3.5. Cuidados de conservação do medicamento:</u>	11
<u>1.3.6. Acondicionamento(s) do medicamento:</u>	11
<u>1.3.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s) do medicamento:</u>	11
<u>1.3.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e dos excipientes.</u>	11
<b><u>2. MUDANÇA PROPOSTA</u></b>	<b>12</b>
<b><u>2.1. Descrição da mudança proposta</u></b>	<b>12</b>
<b><u>2.2. Motivação da mudança proposta</u></b>	<b>12</b>
<b><u>2.3. Condição proposta</u></b>	<b>12</b>
<u>2.3.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação):</u>	12
<u>2.3.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes:</u>	12
<u>2.3.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s):</u>	12
<u>2.3.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada:</u>	12
<u>2.3.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver:</u>	122
<u>2.3.4. Prazo de validade do medicamento:</u>	12
<u>2.3.5. Cuidados de conservação:</u>	12
<u>2.3.6. Acondicionamento(s):</u>	12
<u>2.3.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s):</u>	12
<u>2.3.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e excipientes.</u>	12
<u>2.3.9. Data de fabricação:</u>	12
<b><u>2.4. Sobre o processo produtivo, a empresa deverá informar:</u></b>	<b>12</b>
<u>2.4.1. Para mudanças do tipo 4, 5 (exceto 5.h) e 6: Fluxograma do(s) processo(s) produtivo(s) aprovado e proposto do medicamento, incluindo</u>	

<u>equipamentos com marca e modelo, classe e subclasse, capacidade de trabalho e parâmetros de controle:</u> .....	12
<u>2.4.2. Para mudanças do tipo 1: Fluxograma dos processos produtivos aprovado e proposto do IFA, destacando-se a(s) mudança(s) proposta(s):</u> .....	12
<b><u>2.5. Para os testes comparativos in vitro e in vivo, a empresa deverá informar:</u></b> .....	<b>12</b>
<u>2.5.1. Número do lote, data de fabricação e empresa fabricante das amostras do medicamento teste e do medicamento comparador utilizadas para os ensaios de comparabilidade in vitro e in vivo:</u> .....	12
<u>2.5.2. Centros responsáveis pelo estudo e o período de condução e se os centros estavam devidamente habilitados/ certificados pela ANVISA:</u> .....	12
<u>2.5.3. Código de identificação dos ensaios de comparabilidade in vitro e in vivo:</u> 127	
<b><u>3. DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA PROPOSTA CONFORME RDC Nº 73/2016.</u></b> .....	<b>12</b>
<b><u>3. AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA</u></b> .....	<b>12</b>
<b><u>3.1. Validação do Processo Produtivo</u></b> .....	<b>12</b>
<u>3.1.1. Códigos e versões do protocolo e relatório de validação de processo:</u> .....	12
<u>3.1.2. Etapas e parâmetros críticos do processo produtivo:</u> .....	12
<u>3.1.3. Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) pós-registro nas etapas e parâmetros críticos da validação do processo produtivo ou do processo de esterilização.</u> .....	12
<u>3.1.4. Conclusão sobre a necessidade de revalidação total ou parcial do processo produtivo.</u> .....	12
<b><u>3.2. Lista dos atributos de qualidade que possam interferir na eficácia e segurança do medicamento, nos quais a mudança proposta tem potencial de impacto.</u></b> .....	<b>12</b>
<b><u>3.3. Análise de risco com discussão, baseada na avaliação de cada um dos atributos da qualidade listados no item 3.1 e na avaliação do enquadramento da mudança(s) pós-registro proposta(s)</u></b> .....	<b>12</b>
<b><u>3.4. Definição do enquadramento da mudança proposta</u></b> .....	<b>12</b>
<b><u>4. ASPECTOS DA QUALIDADE</u></b> .....	<b>12</b>
<b><u>4.1. Considerações iniciais</u></b> .....	<b>12</b>
<u>4.1.1. Avaliação do cumprimento das boas práticas de fabricação por todas as empresas envolvidas no(s) processo(s) de fabricação do lote teste.</u> .....	12
<u>4.1.2. Declaração da manutenção e rastreabilidade dos documentos e resultados que instruíram a mudança pós-registro.</u> .....	12

4.1.3. <u>Declaração de aprovação/ qualificação dos fabricantes de todas as matérias-primas envolvidas no processo produtivo.</u> .....	12
4.1.4. <u>Declaração da qualidade das matérias-primas (fármacos, excipientes e embalagens) utilizadas no processo produtivo, a partir das análises realizadas e dos resultados obtidos.</u> .....	13
<b>4.2. <u>Avaliações e discussões críticas</u></b> .....	<b>13</b>
4.2.1. <u>Equipamentos e processo produtivo</u> .....	13
4.2.1.1. <u>Tamanho do lote e equipamentos utilizados na produção com avaliação da sua qualificação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento.</u> .....	13
4.2.1.2. <u>Equipamento(s) aprovado (s)/proposto(s) na mudança (incluindo informações sobre as principais diferenças do desenho, marca e modelo dos equipamentos).</u> .....	13
4.2.1.3. <u>Processo produtivo aprovado /proposto na mudança.</u> .....	13
4.2.1.4. <u>Especificações estabelecidas para os parâmetros da produção.</u> .....	13
4.2.1.5. <u>Etapas, testes e especificações do controle em processo.</u> .....	13
4.2.1.6. <u>Discussão do impacto geral da mudança baseada nos itens mencionados nessa seção de equipamentos e processo produtivo.</u> .....	13
4.2.2. <u>Relatório sumário de validação do processo</u> .....	13
4.2.2.1. <u>Códigos e versões do protocolo e relatório de revalidação de processo.</u> .....	13
4.2.2.2. <u>Lotes utilizados na revalidação de processo.</u> .....	13
4.2.2.3. <u>Avaliação do controle estatístico do processo.</u> .....	13
4.2.2.4. <u>Resultado da revalidação do processo produtivo.</u> .....	13
4.2.3. <u>Formulação</u> .....	13
4.2.3.1. <u>Formulação, considerando a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem.</u> .....	13
4.2.3.2. <u>Formulação, no que se refere à compatibilidade físico-química do(s) IFA(s) com os excipientes.</u> .....	13
4.2.3.3. <u>Proporcionalidade entre as concentrações.</u> .....	13
4.2.3.4. <u>Eficácia do sistema conservante e antioxidante.</u> .....	13
4.2.3.5. <u>Segurança de excipientes utilizados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração.</u> .....	13
4.2.3.6. <u>No caso de medicamentos genéricos e similares, a discussão sobre a formulação deve considerar as características do medicamento de referência e abordar os seguintes itens:</u> .....	13
4.2.3.6.1. .... <u>Comparação entre as formulações</u>	

<u>4.2.3.6.2.</u> .....	<u>Características física/formato/aparência da forma farmacêutica</u>	
<u>4.2.3.6.3.</u>	<u>Segurança de uso do excipiente nas diferentes vias de administração, caso exist</u>	
<u>4.2.3.6.4.</u>	<u>Quando aplicável, considerar as diferenças entre a apresentação comercial, os a</u>	
<u>4.2.4.</u>	<u>IFA</u> .....	13
<u>4.2.4.1.</u>	<u>Informações acerca da utilização do mesmo sistema da qualidade pelos fabricantes aprovados e propostos.</u>	13
<u>4.2.4.2.</u>	<u>Informações sobre a mudança na rota de síntese com ênfase nas etapas do processo produtivo do IFA com potencial impacto nas propriedades físico-químicas do IFA. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula.</u>	13
<u>4.2.4.3.</u>	<u>Impacto da alteração proposta no IFA na segurança, desempenho e qualidade do produto acabado, com foco nos seus atributos da qualidade. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula.</u>	13
<u>4.2.4.4.</u>	<u>Prazo de validade e cuidados de conservação estabelecidos para o IFA. A empresa deve abordar os resultados dos estudos de estabilidade do(s) IFA(s), as condições de temperatura e umidade, testes, e especificações estabelecidas.</u>	13
<u>4.2.4.5.</u>	<u>Métodos analíticos de controle de qualidade do IFA.</u>	13
<u>4.2.4.6.</u>	<u>Apontar as divergências entre testes, métodos e especificações de controle de qualidade do(s) IFA(s), propostas pelo(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e pelo fabricante do medicamento.</u>	13
<u>4.2.4.7.</u>	<u>Impacto das divergências apontadas no item anterior em relação à avaliação da qualidade e finalidade de uso do IFA.</u>	13
<u>4.2.4.8.</u>	<u>Adequabilidade das metodologias analíticas.</u>	13
<u>4.2.5.</u>	<u>Métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do produto acabado e da embalagem</u>	13
<u>4.2.5.1.</u>	<u>Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) nas etapas e parâmetros críticos da metodologia analítica.</u>	13
<u>4.2.5.2.</u>	<u>Conclusão sobre a necessidade de nova validação ou validação parcial do método analítico.</u>	13
<u>4.2.5.3.</u>	<u>Códigos e versões dos protocolos e relatórios de validação ou validação parcial dos métodos analíticos.</u>	13
<u>4.2.5.4.</u>	<u>Aplicabilidade do método analítico proposto/ aprovado.</u>	13

<u>4.2.5.5. Melhoria do método analítico proposto.....</u>	13
<u>4.2.5.6. Adequabilidade da metodologia analítica. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação da metodologia. ....</u>	13
<u>4.2.5.7. No caso de apresentação de novo relatório de validação, número(s) do(s) lote(s) utilizado(s) no(s) estudo(s). ....</u>	13
<u>4.2.5.8. Para o ensaio de dissolução, a discussão também deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos, tais como: meio de dissolução, uso de tensoativos, aparato, rotação, filtros, âncoras, desaeração do meio, dentre outros, bem como o valor de Q e o(s) tempo(s)/ponto(s) de coleta propostos. ....</u>	13
<u>4.2.6. Controle de qualidade do medicamento .....</u>	13
<u>4.2.6.1. Adequabilidade e suficiência dos testes e especificações estabelecidos para a liberação do lote, confirmando a sua capacidade de assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança. ....</u>	13
<u>4.2.6.2. Conclusão e avaliação crítica sobre os resultados e desfechos de todos os ensaios de controle de qualidade do produto com as alterações propostas.....</u>	13
<u>4.2.7. Estudo de estabilidade do medicamento.....</u>	13
<u>4.2.7.1. Número do(s) lote(s) do medicamento utilizado(s) para os estudos de estabilidade. ....</u>	13
<u>4.2.7.2. Prazo de validade e acondicionamentos estabelecidos para o produto, baseado no protocolo, nos resultados e na avaliação de tendência de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração, estabilidade após reconstituição/diluição, estabilidade em uso e fotoestabilidade realizados.....</u>	13
<u>4.2.7.3. Métodos analíticos utilizados e sua potencial seletividade para teor. ....</u>	13
<u>4.2.7.4. Especificações estabelecidas e testes realizados no estudo, confirmando sua adequabilidade e suficiência para assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança durante todo o seu prazo de validade. ....</u>	13
<u>4.2.7.5. Caso exista divergência entre o protocolo do estudo e condições da realização do estudo de estabilidade, fotoestabilidade, estabilidade após reconstituição/diluição e estabilidade em uso, a empresa deverá informar e avaliar o impacto da(s) divergência(s) nos resultados obtidos. ....</u>	14
<u>4.2.7.6. Caso exista divergência entre a data em que o produto foi retirado da câmara climática e a data da realização de cada teste, a empresa deve discutir o impacto dessa divergência na avaliação de tendência dos resultados. ....</u>	14
<u>4.2.7.7. Para os casos das mudanças pós-registro que seja possível a apresentação de protocolo de estudo de estabilidade, a empresa deverá</u>	

<u>realizar a avaliação citada no item 4.2.7.5 e 4.2.7.6 após a conclusão do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração. Esta avaliação será enviada à ANVISA no HMP após a conclusão do estudo de estabilidade.</u>	14
<b>4.2.8. Embalagem</b>	14
<b>4.2.8.1. Adequabilidade das embalagens escolhidas. A empresa deverá abordar os estudos realizados e os resultados das avaliações de compatibilidades físico-química e microbiológica das embalagens primária, secundária funcional e do envoltório intermediário utilizados no produto acabado.</b>	14
<b>4.2.8.2. Adequabilidade do material de embalagem ao produto.</b>	14
<b>4.2.8.3. Adequabilidade entre o acessório, a indicação de uso e a posologia.</b>	14
<b>4.2.8.4. Migração de componente(s) do(s) material(is) de embalagem(ns) para o produto.</b>	14
<b>4.3. Ensaio realizado no estudo de comparabilidade in vitro</b>	14
<b>4.3.1. Conclusão e racional para a decisão sobre a realização dos estudos de comparabilidade in vitro com as combinações possíveis entre as condições registradas e a(s) mudança(s) propostas.</b>	14
<b>4.3.2. Adequabilidade do método desenvolvido e as especificações adotadas. A empresa deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos tais como: os tempos/pontos de coleta propostos e sua adequabilidade para avaliação do processo/velocidade de dissolução/liberação.</b>	14
<b>4.3.3. No caso de utilização de método farmacopeico, abordar a avaliação sobre a adequabilidade do método para o produto de interesse.</b>	14
<b>4.3.4. Adequabilidade do método. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação do método.</b>	14
<b>4.3.5. Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade in vitro entre o medicamento teste e o medicamento comparador.</b>	14
<b>4.4. 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, apresentar discussão acerca das provas requeridas ou justificativa técnica com informações e histórico que possam justificar a ausência das provas, contemplando todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as mudanças propostas, quando aplicável</b>	14
<b>4.5. Informações adicionais</b>	14
<b>4.5.1. Bioensação</b>	14

4.5.1.1. <u>Avaliação sobre os dados de literatura apresentados para fins da bioisenção de outras dosagens, devendo ser abordada a linearidade farmacocinética.</u> .....	14
4.5.1.2. <u>Solubilidade do fármaco nas condições descritas pela RDC nº. 37/2011.</u> 142	
4.5.1.3. <u>Classificação biofarmacêutica (BCS), apresentando a fonte dos dados encontrados na literatura.</u> .....	14
4.5.1.4. <u>Avaliação dos estudos de perfil de dissolução.</u> .....	14
4.5.1.5. <u>Avaliação da formulação e características do produto para fins da bioisenção.</u> .....	14
4.5.1.6. <u>Conclusão sobre a bioisenção.</u> .....	14
<b>5. <u>OUTROS ASPECTOS</u></b> .....	<b>14</b>
<b>5.1. <u>Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência</u></b> .....	<b>14</b>
5.1.1. <u>Breve resumo das etapas do estudo, devendo ser indicado se houve alguma ocorrência relevante.</u> .....	14
5.1.2. <u>Avaliação sobre a adequabilidade do desenho do estudo.</u> .....	14
5.1.3. <u>Caso tenha ocorrido alguma ocorrência relevante, a empresa deverá avaliar o impacto da ocorrência nos resultados obtidos.</u> .....	14
5.1.4. <u>Avaliação das etapas: clínica, bioanalítica e estatística dos estudos comparativos <i>in vivo</i>.</u> .....	14
5.1.5. <u>Informar o modelo estatístico utilizado na análise.</u> .....	14
5.1.6. <u>Informar os intervalos de confiança encontrados para Cmax e ASC e o resultado final do estudo.</u> .....	14
5.1.7. <u>Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade <i>in vivo</i>.</u> .....	14
<b>5.2. <u>Dados Não Clínicos e Clínicos</u></b> .....	<b>14</b>
5.2.1. <u>Visão geral dos estudos não clínicos.</u> .....	14
5.2.1.1. <u>Descrever a estratégia para o desenvolvimento dos estudos não clínicos e discutir e justificar quaisquer desvios.</u> .....	14
5.2.1.2. <u>Informar acerca de guias específicos utilizados para a condução dos estudos e quanto ao cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e discutir e justificar quaisquer desvios.</u> .....	14
5.2.1.3. <u>Descrever qualquer associação entre achados não clínicos e características de qualidade do medicamento e os resultados dos estudos clínicos.</u> 145	
5.2.1.4. <u>Descrever sucintamente as impurezas e produtos de degradação presentes no insumo farmacêutico ativo (IFA) e no medicamento e seu</u>	

<u>potencial efeito farmacológico e toxicológico, bem como justificar os limites de impurezas e produtos de degradação propostos.</u> .....	14
<u>5.2.1.5. Discutir quaisquer implicações quanto a eventuais diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impurezas entre o composto utilizado nos estudos não-clínicos e o medicamento a ser comercializado.</u> .....	14
<u>5.2.1.6. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos e quaisquer desvios em relação a guias disponíveis, quando aplicável, caso sejam utilizados dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.</u> .....	14
<u>5.2.2. Visão geral dos estudos clínicos</u> .....	14
<u>5.2.2.1. Descrever resumidamente o desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo avaliação crítica quanto à racionalidade do delineamento dos estudos.</u> .....	14
<u>5.2.2.2. Informar acerca do cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos estudos clínicos.</u> .....	14
<u>5.2.2.3. Apresentar um panorama breve dos resultados clínicos, incluindo limitações importantes (ex. ausência de utilização de um comparador ativo especialmente relevante, ou ausência de informação com relação a alguma população de pacientes, desfechos pertinentes ou uso de terapia combinada).</u> .....	14
<u>5.2.2.4. Apresentar uma avaliação dos benefícios e riscos com base nas conclusões dos estudos clínicos relevantes, incluindo a interpretação de como os resultados de eficácia e segurança suportam as doses e indicações propostas e uma avaliação de como o texto de bula e outras ferramentas irão informar os benefícios e gerenciar os riscos.</u> .....	14
<u>5.2.2.5. Apontar os problemas específicos de eficácia e segurança encontrados durante o desenvolvimento e como foram avaliados e resolvidos.</u> .....	14
<u>5.2.2.6. Discutir os problemas não resolvidos, justificando por que não devem ser considerados como impeditivos da aprovação, e descrever planos para resolvê-los.</u> .....	14
<u>5.2.2.7. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos, forma farmacêutica, concentração, indicações e posologia, caso sejam utilizados, quando aplicável, dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.</u> .....	14
<b><u>5.3. Bula e rotulagem</u></b> .....	14
<u>5.3.1. Impacto da mudança(s) nas informações da bula do medicamento.</u> .....	14
<u>5.3.2. Impacto da mudança(s) nas informações da rotulagem do medicamento.</u> .....	14
<b><u>6. CONCLUSÃO</u></b> .....	14

<u>6.1. Conclusões sobre a implementação/proposta da(s) mudança(s) frente à manutenção dos parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.</u>	14
<u>6.2. Responsáveis das áreas envolvidas na mudança proposta:</u>	14
<u>7. HISTÓRICO DE VERSÕES DE PATE</u>	15

## 1. CONDIÇÃO AUTORIZADA

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

*"Para as mudanças pós-registro que serão protocoladas junto à ANVISA e que devem aguardar aprovação, bem como aquelas que serão avaliadas pelas empresas e implementadas sem que haja necessidade de protocolo individual, se faz necessário contextualizar a "condição autorizada". Para o item "Condição autorizada" as empresas devem listar as informações mais atualizadas sobre o medicamento, sejam estas informações provenientes do registro inicial, de um pós-registro submetido e aprovado pela ANVISA ou de um pós-registro avaliado e implementado sem necessidade da prévia aprovação da ANVISA."*

### 1.1. Lote de referência

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

*"Com relação ao lote de referência, a empresa deverá apresentar, no mínimo, as seguintes informações para cada forma farmacêutica e concentração objeto da mudança pleiteada. Este item deve ser preenchido nas mudanças do tipo 4, 6f, 6g e na mudança específica prevista no art. 41 da RDC no. 73/2016."*

**Nota 1 (Perguntas & Respostas – Assunto: RDC 73/2016 – 2ª edição. Brasília, 05 de outubro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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. Pode não coincidir com a última condição autorizada.

**Nota 2 (RDC No. 73/2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

- Quadro 4 = refere-se a mudanças de descrição e composição do medicamento
- Item 6.f = refere-se a inclusão menor de tamanho de lote
- Item 6.g = refere-se a inclusão maior de tamanho do lote

#### 1.1.1. Número do lote de referência:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

#### 1.1.2. Origem do lote referência:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- Biodisponibilidade relativa / bioequivalência
- Estudo clínico
- Equivalência farmacêutica

#### 1.1.3. Tamanho do lote de referência:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.



**1.1.4. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Substância	Número DCB, DCI, ou CAS	Função	Fórmula – Lote Referência	
			Concentração em mg ou mL	% na Fórmula
			<b>Peso médio =</b>	

**1.2. Condição autorizada**

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

*Para as mudanças dos quadros 2 e 3 e do da RDC no. 73/2016, somente os itens 1.2.8 e 1.2.9 devem ser apresentados.*

*Para as mudanças do item 5.h da RDC no. 73/2016, somente os itens 1.2.1, 1.2.8 e 1.2.9 devem ser apresentados.*

*Para as mudanças dos itens 7.f., 7.g., 7.i, 7.k., 7.l. da RDC no. 73/2016, somente os itens 1.2.4 a 1.2.6 e o item 1.2.9. devem ser apresentados.*

*Para mudança do item 7.h., no caso de embalagem secundária ou envoltório intermediário não funcionais, os itens 1.2.4 a 1.2.6 e o item 1.2.9 devem ser apresentados.*

*Para mudanças descritas no quadro 8, quando não houver alteração de volume/peso, do espaço morto ou da razão superfície/volume e quando não se tratar de medicamento estéril, somente os itens 1.2.4 a 1.2.6 e o item 1.2.9 devem ser apresentados."*

**Nota 1 (Perguntas & Respostas – Assunto: RDC 73/2016 – 2ª edição. Brasília, 05 de outubro de 2016; Esclarecimentos Anvisa e respostas de serviço Fale Conosco do Portal Anvisa) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

- Condição autorizada = última condição submetida à Anvisa, seja no registro ou em algum pós-registro.
- Informar em qual expediente cada uma destas condições foi autorizada (itens 1.2.1 a 1.2.8). 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. 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).
- Caso somente tenha aprovado um local de fabricação do medicamento a coluna "Local de Fabricação", presente nas tabelas dos itens 1.2.4 ao 1.2.7, poderá ser excluída.

**Nota 2 (RDC No. 73/2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

- Quadro 2 = refere-se a mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento
- Quadro 3 = refere-se a mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos do controle de qualidade do excipiente
- Item 5.h = refere-se a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade
- Item 7.f = refere-se a mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento

- Item 7.g = refere-se a mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário
- Item 7.h = refere-se a mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário
- Item 7.i = refere-se a mudança relacionada ao material inerte
- Item 7.k = refere-se a mudança relacionada ao acessório
- Item 7.l = refere-se a mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem
- Quadro 8 = refere-se a inclusão de nova apresentação

**1.2.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Etapa do processo de fabricação do medicamento	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.2.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) do medicamento e descrição da função dos excipientes:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Substância	Número DCB, DCI, ou CAS	Função	Fórmula – Condição Autorizada		Nº Expediente
			Concentração em mg ou mL	% na Fórmula	
			Peso médio =		

**1.2.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Nome do fabricante do IFA	Local de fabricação do IFA	Nº Expediente

**1.2.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

DMF ( <i>Drug Master File</i> <sup>16</sup> )	Número / Versão	Data da documentação técnica	Nº Expediente
PARTE ABERTA			
PARTE FECHADA			

**1.2.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**1.2.4. Prazo de validade do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Prazo de Validade	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.2.5. Cuidados de conservação do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Cuidados de conservação	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.2.6. Acondicionamento(s) do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Acondicionamento conforme DATAVISA	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.2.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s) do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

	Tamanho de Lote	Local de fabricação	Nº Expediente
Mínimo			
Máximo			

<sup>16</sup> *Drug Master File* (DMF): documentação técnica do fármaco.

- 1.2.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e dos excipientes.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

PRODUTO ACABADO - LIBERAÇÃO						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

PRODUTO ACABADO - ESTABILIDADE						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

IFA - LIBERAÇÃO						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

IFA - ESTABILIDADE						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

EXCIPIENTES						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

A empresa informa que foram descritos em seus respectivos (1.2.1 ao 1.2.8) as informações dos números dos expedientes correspondentes.

**1.3. Condição do lote comparador**

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

*"Em algumas situações, a condição do lote utilizado como lote comparador pode ser diferente da condição autorizada, quando, por exemplo, este lote tiver sido produzido com mudança(s) pós-registro submetida(s) para análise na Anvisa que esteja(m) aguardando análise e/ou em análise pela Agência. Nestes casos, a empresa deverá informar os dados deste lote no item 1.3, apresentando as mesmas informações solicitadas no item 1.2, esclarecendo em qual(is) expediente(s) esta(s) condição(ões) foi(ram) pleiteada(s). Observa-se que, para estes casos, deverá ser apresentada a condição autorizada e a condição do lote comparador."*

**OBSERVAÇÃO – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

- Este item somente deverá ser preenchido caso o lote comparador seja diferente da condição aprovada.

Caso seja utilizado como comparador lote conforme condição aprovada, informar neste item (1.3) a seguinte frase:

"Não aplicável, visto que o lote comparador utilizado contempla as condições aprovadas descritas no item 1.2 deste parecer.

**1.3.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Etapa do processo de fabricação do medicamento	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.3.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) do medicamento e descrição da função dos excipientes:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Substância	Número DCB, DCI, ou CAS	Função	Fórmula – Condição do lote comparador		Nº Expediente
			Concentração em mg / mL	% na Fórmula	
			Peso médio =		

**1.3.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Nome do fabricante do IFA	Local de fabricação do IFA	Nº Expediente

**1.3.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

DMF ( <i>Drug Master File</i> )	Número / Versão	Data da documentação técnica	Nº Expediente
PARTE ABERTA			
PARTE FECHADA			

**1.3.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**1.3.4. Prazo de validade do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Prazo de Validade	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.3.5. Cuidados de conservação do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Cuidados de conservação	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.3.6. Acondicionamento(s) do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Acondicionamento conforme DATAVISA	Local de fabricação	Nº Expediente

**1.3.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s) do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

	Tamanho de Lote	Local de fabricação	Nº Expediente
<b>Mínimo</b>			
<b>Máximo</b>			

**1.3.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e dos excipientes.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

PRODUTO ACABADO - LIBERAÇÃO						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

PRODUTO ACABADO - ESTABILIDADE						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

IFA - LIBERAÇÃO						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

IFA - ESTABILIDADE						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

EXPEDIENTES						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

**1.3.9. Informar em qual expediente cada uma destas condições foi autorizada (itens 1.3.1 a 1.3.8).**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

A empresa informa que foram descritos em seus respectivos (1.3.1 ao 1.3.8) as informações dos números dos expedientes correspondentes.

## 2. MUDANÇA PROPOSTA

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Mudança Principal:**

**Mudança(s) concomitante(s), se houver:**

**Mudança(s) paralela(s), se houver:**

### 2.1. Descrição da mudança proposta

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

## 2.2. Motivação da mudança proposta

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

## 2.3. Condição proposta

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

Para as mudanças dos quadros 2 e 3 e do item da RDC no. 73/2016, somente os itens 2.3.8 e 2.3.9 devem ser apresentados.

Para as mudanças do item 5.h da RDC no. 73/2016, somente os itens 2.3.1, 2.3.8 e 2.3.9 devem ser apresentados.

Para as mudanças dos itens 7.f., 7.g., 7.i., 7.k., 7.l. da RDC no. 73/2016, somente os itens 2.3.4 a 2.3.6 devem ser apresentados.

Para mudança do item 7.h., no caso de embalagem secundária ou envoltório intermediário não funcionais, somente os itens 2.3.4 a 2.3.6 e o item 2.3.9 devem ser apresentados.

Para mudanças descritas o quadro 8 quando não houver alteração de volume/peso, do espaço morto ou da razão superfície/volume e quando não se tratar de medicamento estéril, somente os itens 2.3.4 a 2.3.6 devem ser apresentados."

**Nota (RDC No. 73/2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

- Quadro 2 = refere-se a mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento
- Quadro 3 = refere-se a mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos do controle de qualidade do excipiente
- Item 5.h = refere-se a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade
- Item 7.f = refere-se a mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento
- Item 7.g = refere-se a mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário
- Item 7.h = refere-se a mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário
- Item 7.i = refere-se a mudança relacionada ao material inerte
- Item 7.k = refere-se a mudança relacionada ao acessório
- Item 7.l = refere-se a mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem
- Quadro 8 = refere-se a inclusão de nova apresentação

### 2.3.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação):

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Etapa do processo de fabricação do medicamento	Local de fabricação

**2.3.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Substância	Número DCB, DCI, ou CAS	Função	Fórmula – Condição proposta	
			Concentração em mg / mL	% na Fórmula
			<b>Peso médio =</b>	

**2.3.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Nome do fabricante do IFA	Local de fabricação do IFA

**2.3.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

DMF ( <i>Drug Master File</i> )	Número / Versão	Data da documentação técnica
PARTE ABERTA		
PARTE FECHADA		

**2.3.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**2.3.4. Prazo de validade do medicamento:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Prazo de Validade	Local de fabricação

**2.3.5. Cuidados de conservação:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Cuidados de conservação	Local de fabricação

**2.3.6. Acondicionamento(s):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Acondicionamento conforme DATAVISA	Local de fabricação

**2.3.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s):**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

	Tamanho de Lote	Local de fabricação
Mínimo		
Máximo		
Teste		

**2.3.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado, IFA e excipientes.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

PRODUTO ACABADO - LIBERAÇÃO					
Teste	Método Analítico		Especificação		
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem

PRODUTO ACABADO - ESTABILIDADE					
Teste	Método Analítico		Especificação		
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem

IFA - LIBERAÇÃO					
Teste	Método Analítico		Especificação		
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem

IFA - ESTABILIDADE					
Teste	Método Analítico		Especificação		
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem

EXCIPIENTES						
Teste	Método Analítico		Especificação			Nº Expediente
	Referência (código e versão)	Origem	Descrição / Valores	Referência (código e versão)	Origem	

### 2.3.9. Data de fabricação:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Nota (RDC No. 73/2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

- Itens 1, 4, 5 e 6 da RDC 73/2016:

1. MUDANÇAS RELACIONADAS AO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO Considera-se fabricante do IFA ou local de fabricação do IFA
4. MUDANÇAS DE DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO
5. MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE UMA OU MAIS ETAPAS DO PROCESSO PRODUTIVO DO MEDICAMENTO
  - 5.h. inclusão ou substituição de local de controle de qualidade
6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE

### 2.4.1. Para mudanças do tipo 4, 5 (exceto 5.h) e 6: Fluxograma do(s) processo(s) produtivo(s) aprovado e proposto do medicamento, incluindo equipamentos com marca e modelo, classe e subclasse, capacidade de trabalho e parâmetros de controle:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

PROCESSO APROVADO									
Etapa	Substância	Operação unitária	Parâmetro da operação unitária	Equipamento	Classe	Subclasse	Marca e Modelo	Capacidade de trabalho	Parâmetro de controle em processo

PROCESSO PROPOSTO									
Etapa	Substância	Operação unitária	Parâmetro da operação unitária	Equipamento	Classe	Subclasse	Marca e Modelo	Capacidade de trabalho	Parâmetro de controle em processo

2.4.2. Para mudanças do tipo 1: Fluxograma dos processos produtivos aprovado e proposto do IFA, destacando-se a(s) mudança(s) proposta(s):

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

PROCESSO APROVADO				
Etapa	Substância	Operação unitária	Parâmetro da operação unitária	Parâmetro de controle em processo

PROCESSO PROPOSTO				
Etapa	Substância	Operação unitária	Parâmetro da operação unitária	Parâmetro de controle em processo

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

2.5.1. Número do lote, data de fabricação e empresa fabricante das amostras do medicamento teste e do medicamento comparador utilizadas para os ensaios de comparabilidade in vitro e in vivo:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Medicamento	Nº Lote	Data de fabricação	Empresa fabricante das amostras
Teste			
Comparador			

2.5.2. Centros responsáveis pelo estudo e o período de condução e se os centros estavam devidamente habilitados/ certificados pela ANVISA:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Centro responsável pelo estudo	Tipo de teste	Habilitado pela Anvisa?

### 2.5.3. Código de identificação dos ensaios de comparabilidade in vitro e in vivo:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Centro responsável pelo estudo	Tipo de teste	Código de identificação do estudo

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:  
 "Há duas abordagens possíveis para a redação do item 3, definidas de acordo com as descrições a seguir."

1ª abordagem (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

### 3. DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA PROPOSTA CONFORME RDC Nº 73/2016

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:  
 "Este item deverá ser utilizado para as mudanças cujo critério para enquadramento está definido na RDC no. 73/2016: **quadros 1** (insumo farmacêutico ativo); **2** (testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento); **3** (testes, limites de especificações e métodos de controle de qualidade do excipiente); **5** (local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento); **8** (inclusão de nova apresentação); **9** (prazo de validade ou cuidados de conservação do medicamento), **11** (posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração, nova indicação terapêutica).  
 Para as mudanças dos **quadros 4** (descrição e composição do medicamento), **6** (processo de produção, equipamento e tamanho de lote) e **7** (embalagem do medicamento), esta abordagem deverá ser utilizada para as seguintes mudanças: **quadro 4 (4g, 4i, 4k e 4l), quadro 6 (mudanças 6f e 6g) e quadro 7 (mudanças 7e e 7h)**.  
 Para as **mudanças 5d, 5e, 5f, 5g, 6f e 6g**, esta abordagem poderá ser utilizada desde que a empresa **não realize mudança concomitante de processo produtivo/ equipamento**.  
 Para mudanças do **tipo 10**. Inclusão de nova concentração, **12.a** (mudança do 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 empresa poderá justificar a ausência do PATE**.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

2ª abordagem (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

### 3. AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:  
 "Esta avaliação deve ser realizada previamente à obtenção das provas e dos documentos requeridos pela RDC no. 73/2016. A empresa deve realizar a análise de risco baseada na magnitude da mudança proposta. A lista de atributos da qualidade deve considerar no mínimo os parâmetros estabelecidos nas especificações da qualidade e desempenho."

#### 3.1. Validação do Processo Produtivo

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

"Este item deverá ser preenchido para o enquadramento de mudanças do tipo 6 referentes à processo de produção e equipamento, para as quais é necessária a validação do processo produtivo para o enquadramento da mudança, baseado em parâmetros e/ou equipamentos críticos e não críticos. Também deverá ser utilizado sempre que a mudança menor de processo produtivo/ equipamento for permitida como mudança concomitante. A validação a ser considerada pode ser tanto uma validação prévia realizada pela empresa ou uma validação a ser realizada no momento da mudança."

### 3.1.1. Códigos e versões do protocolo e relatório de validação de processo:

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

	Código/Versão
Protocolo de Validação de Processo	
Relatório Validação de Processo	

### 3.1.2. Etapas e parâmetros críticos do processo produtivo:

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

"As etapas e parâmetros críticos do processo são aqueles que impactam na qualidade do produto. Estes podem ser determinados por meio de validação prospectiva, concorrente ou retrospectiva, total ou parcial. Etapas e parâmetros críticos de processo, de acordo com a validação para BPF, poderão ser desafiados durante a mudança pós-registro para verificar se este é crítico ou não crítico para o atributo de qualidade do produto avaliado. A abordagem a ser adotada é de escolha da empresa, mas a definição de parâmetros/ etapas críticos deve ser baseada em evidências documentais."

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

### 3.1.3. Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) pós-registro nas etapas e parâmetros críticos da validação do processo produtivo ou do processo de esterilização.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

### 3.1.4. Conclusão sobre a necessidade de revalidação total ou parcial do processo produtivo.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

### 3.2. Lista dos atributos de qualidade que possam interferir na eficácia e segurança do medicamento, nos quais a mudança proposta tem potencial de impacto.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**3.3. Análise de risco com discussão, baseada na avaliação de cada um dos atributos da qualidade listados no item 3.1 e na avaliação do enquadramento da mudança(s) pós-registro proposta(s)**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**3.4. Definição do enquadramento da mudança proposta**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

## **4. ASPECTOS DA QUALIDADE**

### **4.1. Considerações iniciais**

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

*"A empresa deverá avaliar se atendeu às condições de boas práticas de fabricação e controle para a produção do lote com a mudança proposta.*

*Discutir qual impacto das possíveis não conformidades de boas práticas na produção do lote."*

**4.1.2. Declaração da manutenção e rastreabilidade dos documentos e resultados que instruíram a mudança pós-registro.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

*"Neste item, a empresa se compromete a manter os documentos, estudos, dados brutos e demais provas que sustentem as informações apresentadas na petição e que instruíram este PATE. Estes documentos estarão disponíveis quando a ANVISA solicitar e durante a vigência do registro do produto. A empresa poderá manter os documentos em formato eletrônico. Com base no Decreto no. 8077/2013 em seu art. 14 e na RDC no. 17/2010, em seu art. 204, ressalta-se a necessidade de que a empresa preserve todos os documentos, estudos, dados brutos e demais provas que sustentem as informações apresentadas na petição e que instruíram este PATE, considerando que a ausência deles acarretará a impossibilidade de rastreamento."*

**4.1.3. Declaração de aprovação/ qualificação dos fabricantes de todas as matérias-primas envolvidas no processo produtivo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.1.4. Declaração da qualidade das matérias-primas (fármacos, excipientes e embalagens) utilizadas no processo produtivo, a partir das análises realizadas e dos resultados obtidos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

**4.2. Avaliações e discussões críticas**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

**4.2.1. Equipamentos e processo produtivo**

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

**4.2.1.1. Tamanho do lote e equipamentos utilizados na produção com avaliação da sua qualificação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.1.2. Equipamento(s) aprovado (s)/proposto(s) na mudança (incluindo informações sobre as principais diferenças do desenho, marca e modelo dos equipamentos).**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.1.3. Processo produtivo aprovado /proposto na mudança.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.1.4. Especificações estabelecidas para os parâmetros da produção.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.1.5. Etapas, testes e especificações do controle em processo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.1.6. Discussão do impacto geral da mudança baseada nos itens mencionados nessa seção de equipamentos e processo produtivo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.2. Relatório sumário de validação do processo**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:  
*"Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) no contexto da validação do processo produtivo. Para essa avaliação a empresa deverá considerar no mínimo, os itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes. A empresa deverá considerar o número de lotes previsto na RDC no. 73/2016 para a(s) mudança(s) pleiteada(s)."*

**4.2.2.1. Códigos e versões do protocolo e relatório de revalidação de processo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

	Código/Versão
Protocolo de revalidação de Processo	
Relatório revalidação de Processo	

**4.2.2.2. Lotes utilizados na revalidação de processo.**

**4.2.2.3. Avaliação do controle estatístico do processo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.2.4. Resultado da revalidação do processo produtivo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3. Formulação**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

**4.2.3.1. Formulação, considerando a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.2. Formulação, no que se refere à compatibilidade físico-química do(s) IFA(s) com os excipientes.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.3. Proporcionalidade entre as concentrações.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.4. Eficácia do sistema conservante e antioxidante.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.5. Segurança de excipientes utilizados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.6. No caso de medicamentos genéricos e similares, a discussão sobre a formulação deve considerar as características do medicamento de referência e abordar os seguintes itens:**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.6.1. Comparação entre as formulações.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.6.2. Características física/formato/aparência da forma farmacêutica.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.3.6.3. Segurança de uso do excipiente nas diferentes vias de administração, caso existam outras opções de vias pleiteadas.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.4. IFA**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

**4.2.4.1. Informações acerca da utilização do mesmo sistema da qualidade pelos fabricantes aprovados e propostos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

"Este item deverá ser preenchido no caso de mudança 2b. substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacológico."

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.4.5. Métodos analíticos de controle de qualidade do IFA.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.4.7. Impacto das divergências apontadas no item anterior em relação à avaliação da qualidade e finalidade de uso do IFA.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.4.8. Adequabilidade das metodologias analíticas.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

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

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

*pertinentes. De acordo com a RDC no. 73/2016, não há obrigatoriedade de envio ou planejamento de uma nova estabilidade com o método proposto."*

**4.2.5.1. Discussão sobre o impacto da(s) mudança(s) nas etapas e parâmetros críticos da metodologia analítica.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:  
*"Não há previsão de a empresa realizar mais testes, somente de apresentar a discussão."*

**4.2.5.2. Conclusão sobre a necessidade de nova validação ou validação parcial do método analítico.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.5.3. Códigos e versões dos protocolos e relatórios de validação ou validação parcial dos métodos analíticos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.5.4. Aplicabilidade do método analítico proposto/ aprovado.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.5.5. Melhoria do método analítico proposto.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.5.6. Adequabilidade da metodologia analítica. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação da metodologia.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.5.7. No caso de apresentação de novo relatório de validação, número(s) do(s) lote(s) utilizado(s) no(s) estudo(s).**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.5.8. Para o ensaio de dissolução, a discussão também deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos, tais como: meio de dissolução, uso de tensoativos, aparato, rotação, filtros, âncoras, desaeração do meio, dentre outros, bem como o valor de Q e o(s) tempo(s)/ponto(s) de coleta propostos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.6. Controle de qualidade do medicamento**

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

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

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.7. Estudo de estabilidade do medicamento**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

#### **4.2.8. Embalagem**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:  
*"Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão e avaliação do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) nas embalagens do produto. A discussão deverá ser realizada no contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes."*

- 4.2.8.1. Adequabilidade das embalagens escolhidas. A empresa deverá abordar os estudos realizados e os resultados das avaliações de compatibilidades físico-química e microbiológica das embalagens primária, secundária funcional e do envoltório intermediário utilizados no produto acabado.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.8.2. Adequabilidade do material de embalagem ao produto.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.8.3. Adequabilidade entre o acessório, a indicação de uso e a posologia.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.2.8.4. Migração de componente(s) do(s) material(is) de embalagem(ns) para o produto.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

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

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

**4.3.1. Conclusão e racional para a decisão sobre a realização dos estudos de comparabilidade in vitro com as combinações possíveis entre as condições registradas e a(s) mudança(s) propostas.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.3.2. Adequabilidade do método desenvolvido e as especificações adotadas. A empresa deve abordar e justificar os parâmetros escolhidos tais como: os tempos/pontos de coleta propostos e sua adequabilidade para avaliação do processo/velocidade de dissolução/liberação.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.3.3. No caso de utilização de método farmacopeico, abordar a avaliação sobre a adequabilidade do método para o produto de interesse.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.3.4. Adequabilidade do método. A empresa deve abordar o protocolo e os resultados da validação do método.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.3.5. Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade in vitro entre o medicamento teste e o medicamento comparador.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.4. Nos casos em que sejam propostos mais de um local de fabricação de medicamento, mais de um local de fabricação de fármaco, mais de processo produtivo ou mais de uma forma de acondicionamento, entre outras alterações, apresentar discussão acerca das provas requeridas ou justificativa técnica com informações e histórico que possam justificar a ausência das provas, contemplando todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as mudanças propostas, quando aplicável**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.5. Informações adicionais**

**4.5.1. Bioisenção**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

**4.5.1.1. Avaliação sobre os dados de literatura apresentados para fins da bioisenção de outras dosagens, devendo ser abordada a linearidade farmacocinética.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.5.1.2. Solubilidade do fármaco nas condições descritas pela RDC nº. 37/2011.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.5.1.3. Classificação biofarmacêutica (BCS), apresentando a fonte dos dados encontrados na literatura.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.5.1.4. Avaliação dos estudos de perfil de dissolução.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.5.1.5. Avaliação da formulação e características do produto para fins da bioisenção.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**4.5.1.6. Conclusão sobre a bioisenção.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5. OUTROS ASPECTOS**

**5.1. Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência**

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

**5.1.1. Breve resumo das etapas do estudo, devendo ser indicado se houve alguma ocorrência relevante.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5.1.2. Avaliação sobre a adequabilidade do desenho do estudo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5.1.3. Caso tenha ocorrido alguma ocorrência relevante, a empresa deverá avaliar o impacto da ocorrência nos resultados obtidos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5.1.4. Avaliação das etapas: clínica, bioanalítica e estatística dos estudos comparativos *in vivo*.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5.1.5. Informar o modelo estatístico utilizado na análise.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5.1.6. Informar os intervalos de confiança encontrados para Cmax e ASC e o resultado final do estudo.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

**5.1.7. Conclusão sobre os resultados e desfechos dos ensaios de comparabilidade *in vivo*.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

## 5.2. Dados Não Clínicos e Clínicos

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

### 5.2.1. Visão geral dos estudos não clínicos.

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

*"A visão geral dos estudos não clínicos deve conter, em aproximadamente 30 páginas, uma análise crítica e integrada da avaliação farmacológica, farmacocinética e toxicológica do fármaco. A empresa deverá avaliar criticamente e fazer a discussão abordando os itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes. A análise crítica deve ser sucinta, objetiva destacando os pontos relevantes. Mesmo em se tratando de estudos mais complexos observa-se que 30 páginas são suficientes para cumprir com esse objetivo. Só se torna insuficiente quando a empresa começa a fazer recortes de trechos, incluir gráficos, tabelas, etc, fugindo, portanto do objetivo da análise crítica. Por outro lado, fala-se em aproximadamente.."*

#### 5.2.1.1. Descrever a estratégia para o desenvolvimento dos estudos não clínicos e discutir e justificar quaisquer desvios.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

#### 5.2.1.2. Informar acerca de guias específicos utilizados para a condução dos estudos e quanto ao cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e discutir e justificar quaisquer desvios.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

#### 5.2.1.3. Descrever qualquer associação entre achados não clínicos e características de qualidade do medicamento e os resultados dos estudos clínicos.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

#### 5.2.1.4. Descrever sucintamente as impurezas e produtos de degradação presentes no insumo farmacêutico ativo (IFA) e no medicamento e seu potencial efeito farmacológico e toxicológico, bem como justificar os limites de impurezas e produtos de degradação propostos.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**

SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.1.5. Discutir quaisquer implicações quanto a eventuais diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impurezas entre o composto utilizado nos estudos não-clínicos e o medicamento a ser comercializado.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.1.6. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos e quaisquer desvios em relação a guias disponíveis, quando aplicável, caso sejam utilizados dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

## **5.2.2. Visão geral dos estudos clínicos**

**Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:**

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

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

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

- 5.2.2.1. Descrever resumidamente o desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo avaliação crítica quanto à racionalidade do delineamento dos estudos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.2.2. Informar acerca do cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos estudos clínicos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO

Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.2.3. Apresentar um panorama breve dos resultados clínicos, incluindo limitações importantes (ex. ausência de utilização de um comparador ativo especialmente relevante, ou ausência de informação com relação a alguma população de pacientes, desfechos pertinentes ou uso de terapia combinada).**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.2.4. Apresentar uma avaliação dos benefícios e riscos com base nas conclusões dos estudos clínicos relevantes, incluindo a interpretação de como os resultados de eficácia e segurança suportam as doses e indicações propostas e uma avaliação de como o texto de bula e outras ferramentas irão informar os benefícios e gerenciar os riscos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.2.5. Apontar os problemas específicos de eficácia e segurança encontrados durante o desenvolvimento e como foram avaliados e resolvidos.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.2.6. Discutir os problemas não resolvidos, justificando por que não devem ser considerados como impeditivos da aprovação, e descrever planos para resolvê-los.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

- 5.2.2.7. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos, forma farmacêutica, concentração, indicações e posologia, caso sejam utilizados, quando aplicável, dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.



### 5.3. Bula e rotulagem

Comentário Anvisa (MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE – VERSÃO III. Brasília, 03 de novembro de 2016) – deve ser apagado na versão a ser assinada pela empresa:

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

#### 5.3.1. Impacto da mudança(s) nas informações da bula do medicamento.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

#### 5.3.2. Impacto da mudança(s) nas informações da rotulagem do medicamento.

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

## 6. CONCLUSÃO

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

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
 SIM  NÃO  
 Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

### 6.2. Responsáveis das áreas envolvidas na mudança proposta:

Assinatura / Nome / Data / Número do Registro do Conselho de Classe

Responsável técnico da empresa

Assinatura / Nome / Data

Responsável da Garantia de Qualidade

Assinatura / Nome / Data

Responsável de Regulatórios

Assinatura / Nome / Data

Demais áreas responsáveis pela mudança

**7. HISTÓRICO DE VERSÕES DE PATE**

**Informação confidencial da empresa detentora do registro:**  
**( ) SIM ( ) NÃO**  
Caso "SIM", não é autorizado pela empresa à divulgação deste item pela ANVISA.

<b>Número e versão do PATE</b>	<b>Expediente da petição</b>	<b>Mudança principal</b>	<b>Forma(s) farmacêutica(s)</b>	<b>Concentração(ões)</b>	<b>Apresentação(ões)</b>