

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS-
FARMANGUINHOS/CTM
Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

CAMILA DA SILVA ROSOLIA PEREIRA

**A REGULAMENTAÇÃO DE PÓS-REGISTRO DA AGÊNCIA
NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E OS IMPACTOS NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA COM A IMPLANTAÇÃO DA RDC
N ° 73/2016**

Rio de Janeiro

2017

CAMILA DA SILVA ROSOLIA PEREIRA
Aluna do Curso de Especialização em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas

**A REGULAMENTAÇÃO DE PÓS-REGISTRO DA AGÊNCIA
NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E OS IMPACTOS NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA COM A IMPLANTAÇÃO DA RDC
N ° 73/2016**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu*
para obtenção do título de Especialista em Tecnologias
Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Soraya Mileti da Costa, Mestre

Rio de Janeiro

Julho de 2017

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

P436r Pereira, Camila da Silva Rosolia

A regulamentação de pós-registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e os impactos na indústria farmacêutica com a implantação da RDC N° 73/2016. / Camila da Silva Rosolia Pereira. – Rio de Janeiro, 2017.

vii, 59 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Soraya Mileti da Costa.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2017.

Bibliografia: f. 36-38

1. Anvisa. 2. Medicamentos. 3. Impacto Regulatório. 4. Pós-registro de Medicamentos. I. Título.

CDD 615.1

A REGULAMENTAÇÃO DE PÓS-REGISTRO DA AGÊNCIA
NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA E OS IMPACTOS
NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA COM A IMPLANTAÇÃO
DA RDC N ° 73/2016

CAMILA DA SILVA ROSOLIA PEREIRA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de
Tecnologia em Fármacos- Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção
do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Soraya Mileti da Costa, Mestre

Rio de Janeiro, 12 de julho de 2017

Soraya Mileti da Costa, Mestre, Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos/FIOCRUZ

Priscila da Nobrega Rito,
Doutora, Instituto de Tecnologia em Fármacos- Farmanguinhos/FIOCRUZ

Alba Lúcia Silva do Nascimento, Especialista em Vigilância Sanitária, Instituto de
Tecnologia em Fármacos- Farmanguinhos/FIOCRUZ

Agradeço primeiramente a Deus por ter permitido chegar até aqui e estar sempre comigo.

Agradeço ao meu pai, que sei de onde estiver estará sempre do meu lado me apoiando.

Agradeço a minha mãe, pela paciência comigo e todo seu amor.

Agradeço aos meus familiares, amigos e colegas de trabalho por todo o apoio, incentivos e amizade.

Agradeço ao curso de Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas pela oportunidade e aprendizado.

Agradeço aos professores do curso, por dedicação em ensinar.

Agradeço a minha orientadora pelo voto de confiança e paciência.

A todos que, de alguma maneira, colaboraram para a realização desse trabalho.

RESUMO

Este trabalho abordou uma análise dos principais impactos regulatórios na indústria farmacêutica decorrentes da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 73 de 07 de abril de 2016, editada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe sobre as mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. Considerando os novos requisitos regulatórios definidos por este regulamento, a RDC nº 73/2016 se destaca por estabelecer à Indústria Farmacêutica a corresponsabilidade na implementação das alterações e no controle permanente das informações e/ou dados de seus produtos. A diversificação das categorias de alterações, assim como de assuntos previstos por categoria na RDC nº 73/2016, permitiu ao setor regulado se programar em relação às alterações pós-registro e à racionalização e ampliação de seus processos produtivos. Uma vez que define um número maior de tipos de alterações como de implementação imediata, classificadas como baixo risco sanitário, a Anvisa viabilizou aceleração e consequente diminuição na fila de análise de processos, gerando agilidade no fluxo de respostas da Anvisa e direcionamento das análises para as petições onde há maior complexidade e risco sanitário. Com essa maior responsabilidade para as empresas, surgiu o risco de suspensão de solicitação para peticionamentos simplificados, caso a petição seja enquadrada de maneira equivocada. O fato da Anvisa delegar mais responsabilidade ao setor regulado, ao mesmo tempo que racionaliza seus procedimentos de análise com a implementação imediata aplicada a diversos tipos de alterações previstas na legislação, tornou-se um marco regulatório importante para a história da vigilância sanitária no Brasil.

Palavras-chave: Anvisa; medicamentos; impacto regulatório; pós-registro de medicamentos

ABSTRACT

This work addressed an analysis of the main regulatory impacts on the pharmaceutical industry resulting from the publication of the Resolution of the Board of Directors (RDC) n° 73 of April 7, 2016, edited by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), which provides for post-registration changes cancellation of registration of drugs with synthetic and semi-synthetic active principles. Considering the new regulatory requirements defined by this regulation, Resolution n°. 73/2016 stands out by establishing for the Pharmaceutical Industry co-responsibility in the implementation of the changes and in the permanent control of the information and / or data of its products. The diversification of the categories of changes, as well as of categories foreseen by category in the RDC n° 73/2016, allowed the regulated sector to program in relation to post-registration changes and rationalization and expansion of its production processes. Since it defines a greater number of types of changes as of immediate implementation, classified as low sanitary risk, Anvisa enabled acceleration and consequent decrease in the process analysis queue, generating an agility in the Anvisa response stream and directing analyzes to the Petitions where there is greater complexity and health risk. With this greater responsibility for companies, the risk of suspension of request for simplified petitions arose, if the petition is framed in the wrong way. The fact that Anvisa delegates more responsibility to the regulated sector, while streamlining its analysis procedures with the immediate implementation applied to several types of changes provided in the legislation, has become an important regulatory framework for the history of sanitary surveillance in Brazil.

Keywords: Anvisa; medicines; regulatory impact; post-registration of medicines

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	08
2. OBJETIVO.....	14
3. METODOLOGIA.....	13
4.DESENVOLVIMENTO.....	17
4.1PROCESSO DE ELABORAÇÃO DA RDC N° 73/2016.....	18
4.2MUDANÇAS PÓS-REGISTRO E ATUAL CONTEXTO NORMATIVO.....	20
4.3HISTÓRICO DE MUDANÇA DO PRODUTO–HMP.....	20
4.4 PARECER DE ANÁLISE TÉCNICA DA EMPRESA.....	23
4.5 NÃO APRESENTAÇÃO DO PATE.....	24
4.6 MANUAL DO PATE.....	25
4.7ANÁLISE DE RISCO.....	26
4.7.1Análise de Risco para enquadramento de alterações pós-registro.....	26
4.8 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO A SEREM PROTOCOLADAS COM A RDC n° 73/2016.....	27
4.8.1 Controle de Mudança para Alterações.....	29
4.9 ALTERAÇÕES NO PRIMEIRO TRIMESTRE DE VIGÊNCIA DA NORMA.....	29
4.10 QUESTIONAMENTOS ENVIADOS PARA A ANVISA.....	31
4.11PRINCIPAIS IMPACTOS REGULATÓRIOS COM A RDC n° 73/2016.....	32
5.CONCLUSÃO	35
6.REFERÊNCIAS	36
ANEXOS.....	39
ANEXO I.....	39
ANEXO II.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DOU	Diário Oficial da União
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
GGMED	Gerência-Geral de Medicamentos
HMP	Histórico de Mudança do Produto
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IN	Instrução Normativa
OMS	Organização Mundial de Saúde
PATE	Parecer de Análise Técnica da Empresa
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Específica
SAT	Serviço de atendimento
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 INTRODUÇÃO

Na idade antiga, a humanidade não tinha conhecimento acerca dos processos de contaminação que disseminavam doenças tais como: a peste, a cólera, a varíola, a febre tifóide e outras. No entanto, têm-se registros de que já havia preocupações com a Vigilância Sanitária, pois eles compreendiam que a água, bem como os alimentos, poderiam ser vias de contaminação na propagação de doenças. Um agravante é que, neste momento da história, as cidades estavam sendo formadas, assim as populações passaram a se aglomerar, e estes problemas foram crescendo e tornando-se cada vez mais complexos (BRASIL, 2002).

No final do século XIX houve uma reestruturação da vigilância sanitária, impulsionada pelas descobertas nos campos da bacteriologia e terapêutico nos períodos que incluem a I e a II Grandes Guerras. Após a II Guerra Mundial, com o crescimento econômico, os movimentos de reorientação administrativa ampliaram as atribuições da vigilância sanitária no mesmo ritmo em que a base produtiva do País foi construída, bem como conferiram destaques ao planejamento centralizado e à participação intensiva da administração pública no esforço desenvolvimentista (DE PAULA, 2000).

Pode-se compreender como vigilância sanitária, um conjunto de ações técnicas, voltadas para a proteção e a promoção da saúde da população, constituindo-se dever do Estado e direito inalienável do cidadão. Constitui-se na forma mais complexa de existência da Saúde Pública (COSTA; ROZENFELD, 2000).

Até meados da década de 1970, surgiram diversas leis e decretos, configurando um novo arcabouço legal da vigilância sanitária no Brasil. As principais normas sanitárias editadas foram: a Lei nº 5.991/73 voltada à comercialização dos produtos da área farmacêutica e similares; o Decreto-Lei nº 986/69, que estabelece as normas básicas de alimentos; a Lei nº 6.368/76, que trata dos medicamentos psicoativos e entorpecentes e a Lei nº 6.437/76, que dispõe sobre as infrações sanitárias, as penalidades e os ritos do processo administrativo-sanitário (COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008).

O marco inicial do sistema estruturado de Vigilância Sanitária no Brasil pode ser fixado na publicação da Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, quando foram instituídas as normas de vigilância sanitária às quais ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e os correlatos, os produtos de higiene, os cosméticos, os perfumes, os

saneantes domissanitários, os produtos destinados à correção estética e outros definidos na referida lei (BRASIL,1976). A vigilância sanitária foi estabelecida como ação permanente e rotineira dos órgãos de saúde, diferenciou-se dos regulamentos anteriores ao incorporar a preocupação com o produto, atentando para qualidade, eficácia e segurança (COSTA; FERNANDES; PIMENTA, 2008).

Criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, a Anvisa é uma autarquia sob regime especial que tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (BRASIL,1999).

Dentre as competências da Anvisa, as que envolvem a indústria farmacêutica são:

- Art. 7º - VII - a autorização do funcionamento de empresas de fabricação, distribuição e importação dos produtos como medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;
- Art. 7º - IX - conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação;
- Art. 7º - X - conceder e cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação.

A concessão do registro sanitário para medicamentos, está sujeita a comprovação de segurança e eficácia para o uso a que se propõe, possuindo identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias, além de outras exigências regulamentares específicas (ANVISA, 2015).

O processo de registro de medicamentos e o seu pós-registro no Brasil é um processo demorado e determinado por legislações específicas, sob coordenação da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED). A GGMED é composta por várias coordenações, responsáveis por analisar todas as etapas do registro, incluindo as análises de pós-registro (MARCHETTI, 2015).

A GGMED tem a função de analisar e emitir parecer circunstanciado e conclusivo nos processos referentes a registro de medicamentos, de imunobiológicos e de produtos farmacológicos, tendo em vista a identidade, qualidade, finalidade, atividade, eficácia,

segurança, risco, preservação e estabilidade dos produtos sob o regime de vigilância sanitária (MARCHETTI, 2015).

Ao longo dos anos, a Anvisa vem aperfeiçoando o seu marco regulatório de autorização de modificações pós-registro. A Resolução Específica (RE), nº 477, de 19 de março de 2002, foi a primeira regulamentação elaborada e publicada pela Anvisa relacionada às mudanças pós-registro de medicamentos com o título de “Guia para Realização de Alterações e Inclusões Pós-Registro de Medicamentos”. Esta resolução classificou todas as alterações e inclusões pós-registro e estabeleceu a documentação e os ensaios exigidos para pós-registro (MARCHETTI, 2015).

No ano seguinte, foi publicada a RE nº 893, de 29 de maio de 2003, que determinou a publicação do Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-registro de Medicamentos. Essa norma não estabelecia a classificação da mudança por complexidade e todas as mudanças pós-registro deveriam aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação (BRASIL,2003).

No ano de 2003, a Anvisa publicou vários regulamentos que determinavam novas categorias de medicamentos tais como medicamentos específicos, medicamentos novos, medicamentos similares e medicamentos genéricos, sendo um importante período de reciclagem e aperfeiçoamento da legislação regulatória, para a época, sendo apresentadas no quadro 1.

Quadro 1- Resoluções publicadas em 2003

Resolução	Data de Publicação	Assunto
RDC nº 132	29 de maio de 2003	Dispõe sobre o Registro de Medicamento Específico
RDC nº 133	29 de maio de 2003	Dispõe sobre o Registro de Medicamento Similar
RDC nº 134	29 de maio de 2003	Dispõe sobre a adequação de medicamentos já registrados
RDC nº 135	29 de maio de 2003	Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos
RDC nº 136	29 de maio de 2003	Dispõe sobre Registro de Medicamento Novo

RDC nº 137	29 de maio de 2003	Dispõe sobre informações/advertências contidas em bulas e embalagens
RE nº 893	29 de maio de 2003	Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos

Fonte: MARCHETTI, 2015 - adaptada

No período de 2006 a 2008, foram publicadas instruções normativas que visavam a classificação de alguns tipos de alteração pós-registro por complexidade. A operacionalização dessas instruções normativas possibilitou uma primeira avaliação da capacidade de representantes do setor produtivo em avaliarem a possibilidade de implementação de alterações pós-registro sem necessidade de manifestação prévia pela Anvisa (ANVISA, 2015).

Tendo em vista a necessidade de aprimoramento e constante melhoria do produto decorrente da demanda do mercado por produtos de qualidade e eficácia comprovadas e pelo aprimoramento das tecnologias destinadas à Indústria Farmacêutica, aliados aos aperfeiçoamentos das legislações específicas da Anvisa, mais rigorosos em termos técnicos, as empresas farmacêuticas estão inseridas em um cenário dinâmico que impulsiona as atividades deste segmento de mercado a um constante processo de melhoria, de forma a atender as crescentes expectativas de mercado e novas exigências regulamentares.

Em 2002, a Anvisa publicou a Resolução Específica (RE) nº 477, de 19 de março de 2002, tratando-se de guia com o objetivo de classificar as alterações e inclusões realizadas após o registro do medicamento, nomeando de pós-registro de medicamentos, estabelecendo a documentação e os ensaios que eram exigidos pela Anvisa nessa etapa. As alterações e inclusões que não eram previstas nesse guia, ou aquelas que não cumpriam com algum dos critérios estabelecidos, ou quando mais de uma alteração era solicitada, ficava a critério da Anvisa estabelecer os testes e a documentação necessários (BRASIL, 2002).

Como cada assunto deveria ser protocolizado de forma separada, mesmo que houvesse outros tópicos relacionados, este procedimento de total separação entre os assuntos gerava um volume extraordinário de documentos preparados pela indústria farmacêutica solicitante para submissão e apreciação pela Anvisa. Aliado a isto, havia a possibilidade de emissão de

pareceres divergentes em petições de alterações relacionadas, pois as mesmas poderiam ser avaliadas por técnicos diferentes (MARCHETTI, 2015).

A RE nº 477/2002 foi revogada pela RE nº 893/2003. Essa Resolução estabelecia o cumprimento de alguns requerimentos por parte da indústria farmacêutica que já não atendia à dinâmica de produção de medicamentos no Brasil. Durante a análise, era necessário que a empresa protocolasse uma extensa lista de documentos, além de ter que aguardar pela análise e publicação por tempo indeterminado. O processo de alterações pós-registro era lento e falho, tendo em vista o grande número de documentos solicitados. Portanto, não se tratava apenas de uma revisão comum da norma vigente, era preciso pensar em uma nova abordagem, em novos fluxos e prazos (SOARES, 2006). Por esse motivo, foi dado início na revisão desta normativa, tendo a publicação em 2009 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48.

A RDC nº 48/2009 possibilitou a protocolização de vários assuntos, desde que pertencentes a um mesmo processo e às mesmas apresentações, em uma única petição, (ANVISA, 2009), por meio das petições designadas como petições concomitantes, que segundo a própria RDC nº 48/2009, são mudanças decorrentes de uma solicitação principal de acordo com o escopo descrito na resolução, onde permitidas pela norma, podem ser realizadas concomitantemente à mudança principal sem necessidade de protocolização adicional, o que gerou uma economia processual devido ao protocolo único das alterações.

Outro documento importante, implantado pela RDC nº 48/2009, foi o Histórico de Mudanças de Produto (HMP), uma ferramenta importante, que propiciou implementação de alterações de baixo risco sanitário, mediante a apresentação anual à Anvisa das provas e testes necessários para a avaliação da mudança solicitada, sem a necessidade de anuência da Anvisa, além de manter o órgão regulador ciente de todas as alterações efetuadas (MARCHETTI, 2015).

A vantagem da implantação do HMP foi constatada pela própria Anvisa (ANVISA, 2010), que verificou a redução de 1500 petições/mês pela via de protocolo físico, o que gerou comodidade ao setor regulado e agilidade de análise pela Anvisa (MARCHETTI, 2015).

Apesar do avanço proporcionado pela publicação da RDC nº 48/2009, ainda era necessária uma sistemática de trabalho que possibilitasse um menor tempo de espera nas implementações de mudanças, ao mesmo tempo em que permitisse ao órgão regulador um controle eficiente das implementações realizadas pelas empresas.

Assim, foi dado início em 2011, a revisão da norma de pós-registro de medicamentos, que teve como desafio elaborar um documento coerente com os principais guias e práticas internacionais, permitindo a otimização de recursos internos da agência e que atendesse a realidade nacional, minimizando os vácuos regulatórios ainda existentes. (ANVISA, 2015).

Em março de 2015, foi proposta uma Consulta Pública sobre o processo de revisão da RDC nº 48/2009, onde o setor regulado teve o prazo de trinta dias para envio de comentários e sugestões ao texto do novo regulamento para alterações pós-registro. Em abril de 2016, foi publicada a RDC 73/2016, uma legislação elaborada juntamente entre agência reguladora e setor regulado.

Neste trabalho foram abordadas as definições e diferenças entre as regulamentações de pós-registro; a evolução do processo pós-registro, com a apresentação de procedimentos ordinários e simplificados; Parecer de Análise Técnica da Empresa- PATE, com enfoque na análise de risco e a avaliação crítica da implementação da mudança, o porquê de sua criação e sua atual importância; como elaborar o Histórico de Mudança do Produto- HMP e sua responsabilidade nas mudanças pós-registro; principais diferenças entre a RDC nº 48/2009 e a RDC nº 73/2016; dificuldades e dúvidas frequentes para implementação do PATE e regras para confecção do HMP em função da implementação da RDC nº 73/2016 e dificuldades para a elaboração e realização de documentos anteriormente não exigidos, como o estudo de Degradação Forçada e mudanças pós-registro referente aos insumos farmacêuticos ativos (IFA). Essas dificuldades referentes aos fabricantes dos IFAs são decorrentes da falta dos documentos solicitados, ou incapacidade de realizar os estudos e até mesmo falta de interesse em continuar com a produção desses insumos.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi analisar criticamente as novas exigências regulatórias estabelecidas pela legislação de pós-registro RDC n ° 73/2016, comparando-a com a legislação pós-registro anterior, a RDC n° 48/2009 e seus primeiros impactos na Indústria Farmacêutica, no período entre julho de 2016 a maio de 2017, identificando os pontos críticos estabelecidos pela RDC n° 73/2016 para implantação pelo setor regulado. Também será relatado o número de petições protocolados no primeiro trimestre de vigência da RDC n ° 73/2016 e os resultados do impacto desta norma para a indústria farmacêutica e para a Anvisa.

3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada para levantamento das informações foi dividida nas seguintes etapas:

✓ **Pesquisa da legislação relacionada a pós-registro de medicamentos**

- Busca avançada no site da Anvisa, [http:// www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br) conforme o caminho descrito:
 - Na página inicial da Anvisa, ir até o final da página e selecionar o assunto “medicamentos”, a opção “publicações” e acessar “manuais e guias”, onde encontra-se o consolidado de normas, com busca direcionada para legislações de pós-registro de medicamentos;
 - Após a seleção das normas de interesse, seus conteúdos são disponibilizados pela coluna contendo os links de acesso às legislações;
 - O período de busca dessas legislações foi desde a criação da Anvisa em 1999, até as normativas de prorrogação da vigência da RDC nº 73/2016 em 2016;
 - Através do sítio eletrônico de busca, [http:// www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br), utilizou-se as palavras-chave: alteração de registro; pós-registro; medicamentos.

✓ **Busca de guias e manuais elaborados pela Anvisa para entendimento das mudanças estabelecidas pela RDC nº 73/2016**

A documentação utilizada engloba manuais e guias disponibilizados pela Anvisa, ao longo do período de revisão legislação de pós-registro de medicamentos, no período entre 2014 até informações fornecidas até junho de 2017, onde a RDC nº 73/2016 já estava implementada.

- Busca de guias e manuais disponibilizados por meio do sítio eletrônico: [http:// www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br), da seguinte forma:
 - Na página inicial da Anvisa, ir até o menu de notícias e selecionar o assunto “medicamentos”, e na opção “publicações”, acessar “manuais e guias”.
- Busca de guias e manuais disponibilizados por meio do sítio eletrônico: [http:// www.google.com.br](http://www.google.com.br), da seguinte forma:
 - No site de busca, [http:// www.google.com.br](http://www.google.com.br); utilizou-se as palavras-chave: reunião Anvisa sobre nova legislação pós-registro. A Anvisa disponibilizou os manuais e *powerpoint* dos

whorkshop que foram realizados para o setor regulado compreendendo as diretrizes de implementação da RDC nº 73/2016.

- O período de busca desses guias e manuais foi desde 2014 até 2017.

A pesquisa para o desenvolvimento do trabalho foi realizada no período entre julho de 2016 a junho de 2017, onde foi realizada uma comparação entre as resoluções pós-registro editadas após a criação da Anvisa até o início da vigência da RDC nº 73/2016.

4 DESENVOLVIMENTO

Em 2009, foi publicada a RDC n° 48, sobre a realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos específicos, genéricos, similares e novos. Esta norma revogou a RE n° 893/2003 e trouxe avanços, pois, permitiu a classificação das mudanças pós-registro baseada no risco/complexidade. Para alguns assuntos de petição a norma concedeu a autorização prévia para a implementação imediata mediante anotação no HMP ou protocolo de petição, ambos acompanhados da documentação requerida, nos termos do regulamento. (BRASIL, 2009).

O Histórico de Mudanças de Produto, foi uma ferramenta que trouxe benefícios tanto ao setor produtivo quanto para a Agência Reguladora. Isso porque possibilitou a rápida implementação de alterações de baixo risco sanitário, com a apresentação anual à Anvisa das provas e testes necessários para a avaliação da mudança solicitada, além de manter o órgão regulador ciente de todas as alterações efetuadas (MARCHETTI, 2015).

Considerando a possibilidade de impacto negativo no medicamento quando da implementação dessas mudanças, a Anvisa instituiu procedimentos de auditorias de modo a possibilitar verificação *in loco*, na indústria farmacêutica, das petições anuídas. Nessas auditorias foi evidenciada a dificuldade das empresas no atendimento pleno de todas as normativas sanitárias, o que muitas vezes interferia na manutenção dos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do medicamento (ANVISA, 2015).

Em seu Relatório Final, a Anvisa (ANVISA, 2016 c) informa que o processo de revisão da RDC n° 48/2009, teve início em 2011, e culminou com a publicação da RDC n° 73/2016. A nova norma aprimora requerimentos técnicos para as modificações pós-registro e adota um formato de mais fácil visualização com anexos e tabelas com todas as instruções de assuntos, condições para a mudança pós-registro, listagem de documentos e tipos de peticionamento.

Essa ampliação do escopo está fundamentada na complexidade do tipo de modificação e na efetivação de um modelo de responsabilidade compartilhada entre as empresas e a Agência. A prerrogativa é de que o fabricante produzirá os documentos e provas necessários de acordo com a norma, avaliará o impacto da mudança e em conjunto com o seu corpo técnico e gerencial, elaborará um parecer completo que concluirá pela implementação da mudança pós-registro. Essa avaliação crítica do seu processo de mudança, com base no risco

sanitário, estará refletida no Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE), documento instituído pela nova norma (ANVISA, 2016 c).

A RDC nº 73/2016 foi publicada no diário oficial da união (D.O.U) em 08/04/2016, com 120 (cento e vinte) dias a partir da data de sua publicação para início da vigência. Esse prazo foi prorrogado por 90 (noventa) dias pela RDC nº 100/2016 .Posteriormente, com a publicação da RDC nº 121/2016, alterou a RDC nº 73/2016, com a informação de que a RDC nº 48/2009 e a Instrução Normativa IN 11/2009, permaneceriam vigentes até a data de 31 de janeiro de 2017. Neste período, ficaram facultados as empresas o protocolo de novas petições de mudanças pós-registro nos termos da RDC nº 48/2009 e IN 11/2009 ou da RDC nº 73/2016.

As indústrias farmacêuticas, em sua maioria, preferiram utilizar a RDC nº 48/2009, dependendo da alteração que era solicitada, devido a menor complexidade dos documentos solicitados, a não apresentação do PATE ou o fato da alteração não ter seu enquadramento previsto na RDC nº 48/2009.

A RDC nº 73 de 07 de abril de 2016 , tem como objetivo, classificar as mudanças pós-registro de medicamentos, estabelecer os critérios e a documentação mínima necessária, prevendo responsabilidades diretas das empresas e estabelecer o procedimento simplificado de mudanças pós-registro de implementação imediata de acordo com a classificação da mudança estabelecida neste regulamento, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos (BRASIL, 2016).

Apesar do grande campo de aplicação, a RDC nº 73/2016, não é aplicável aos produtos biológicos, aos medicamentos isentos de prescrição, aos medicamentos homeopáticos ou aos medicamentos fitoterápicos porque essas classes possuem normas específicas.

4.1 PROCESSO DE ELABORAÇÃO DA RDC nº 73/2016

Foi publicado no D.O.U, no dia 11 de março de 2015, a Consulta Pública nº 18, de 10 de março de 2015, que estabeleceu o prazo de 30 dias para o envio de contribuições e sugestões do setor regulado ao texto da RDC relacionada com à revisão da RDC nº 48/2009.

Esta revisão foi realizada com base na avaliação dos documentos internacionais das principais agências Reguladoras, *European Medicines Agency (EMA)*, *Health Canada*, *Food*

and Drug Administration (FDA) e da Organização Mundial de Saúde (OMS), relacionados ao pós-registro de medicamentos; das perguntas frequentes realizadas pelo sistema de atendimento da Anvisa (SAT), relatórios de auditorias pós-registro, dados de deferimento e indeferimentos com ou sem exigência realizados nos últimos 5 anos e premissa de responsabilidade compartilhada com o setor regulado, foi elaborada uma proposta de revisão dos critérios de pós-registro de medicamentos. Considerando o contexto de demanda crescente de modificações pós-registro, de ordem econômica e técnica, foram avaliadas as possibilidades 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. (ANVISA, 2015).

As diversas perguntas feitas pelas empresas por meio do SAT da Anvisa demonstraram a necessidade de regulamentação de alguns assuntos novos como: inclusão ou alteração de sulco em comprimido, mudanças relacionadas a marcação de comprimidos, incluindo uso de tinta, alterações de embalagem sem contato com o medicamento, inclusão de material inerte, entre outras situações. Devido aos inúmeros questionamentos recebidos, foi constatado que tanto o setor produtivo quanto à Anvisa tinham dificuldades para categorizar algumas mudanças como moderada, quando estas poderiam se enquadrar como menor, moderada ou maior. Portanto, nesta nova proposta optou-se por categorizar as mudanças, na maior parte dos casos, em menor e maior (ANVISA, 2015).

Após avaliação dos guias internacionais, a Anvisa pode observar a importância que é conferida aos dados em escala industrial para as mudanças auto avaliáveis (ANVISA, 2015).

A construção da nova RDC passou pelo processo necessário: abertura de iniciativa, proposta preliminar, consulta pública e debates em reunião da Diretoria Colegiada da Anvisa, tendo inúmeras reuniões com o setor regulado ou com as associações, para debater e amadurecer os entendimentos da norma (ANVISA, 2015).

4.2 MUDANÇAS PÓS-REGISTRO E ATUAL CONTEXTO NORMATIVO

Alterações pós-registro são todas as modificações que venham a ser feitas em um medicamento que impactem nas características aprovadas quando do seu registro inicial. Uma alteração pós-registro pode afetar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, sendo que o impacto no produto está associado tanto às características do mesmo, quanto ao grau de complexidade da mudança (BRASIL, 2009).

As mudanças pós-registro são classificadas de acordo com o Art. 4º da RDC nº 73/2016, definindo como procedimento simplificado as mudanças de implementação imediata, sendo a 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 ou procedimento ordinário, sendo o procedimento de peticionamento que requer protocolo e que deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para a implementação, sendo chamado de mudanças múltiplas, que podem ser divididas como mudanças múltiplas concomitantes, onde são mudanças decorrentes de uma mudança principal prevista na RDC nº 73/2016 ou mudanças múltiplas paralelas, sendo duas ou mais mudanças simultâneas e diretamente relacionadas protocoladas conjuntamente (BRASIL, 2016).

A RDC nº 48/2009, introduziu o conceito do procedimento de Implementação Imediata, mediante protocolo da petição e anotação no HMP. Essas alterações não requeriam parecer favorável prévio para implementação sendo consideradas de baixo risco sanitário e com a publicação da RDC nº 73/2016, esse procedimento amadureceu, tornando-se Procedimento Simplificado.

4.3 HISTÓRICO DE MUDANÇA DO PRODUTO

Implantado na vigência da RDC nº 48/2009, o Histórico de Mudanças do Produto (HMP) é o documento disponível na empresa, no qual deverão ser registradas informações a respeito do histórico anual daquele produto.

O HMP é o formulário para registro das mudanças/alterações ou inclusões pós-registro de um determinado medicamento, a ser protocolizado na Anvisa anualmente no mês de aniversário do registro. Para o mesmo é dispensada a apresentação de Formulários de Petição - FP1 e FP2, podendo ser objeto de avaliação pela Anvisa, durante a inspeção de pós-registro. Esse formulário deve conter todas as mudanças pós-registro ocorridas nos últimos doze meses, com provas e testes necessários à avaliação da mudança, tanto para as alterações de baixo risco sanitário quanto para as alterações peticionadas à Anvisa, após seu deferimento (BRASIL, 2016).

O HMP possibilitou ao setor produtivo a rápida implementação de alterações de baixo risco sanitário. (ANVISA, 2016).

O HMP contém todos os documentos necessários para alterações que não necessitam de protocolo e aprovação prévia, sendo chamadas de implementação imediata (MARCHETTI, 2015).

Com a publicação da RDC n ° 73/2016, os critérios para elaboração do HMP sofreu algumas alterações, passando a vigorar com a seguinte redação, descrita no art 29 da RDC n°73/2016:

Art. 29. O HMP deve conter as seguintes informações:

Todas as mudanças pós -registro de implementação imediata, com ou sem protocolo, bem como as que tiveram aprovação prévia da Anvisa; 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.*

As principais alterações para elaboração do HMP se deve a inclusão de informações suplementares obrigatórias, como a listagem de lotes fabricados e a última versão dos testes de limites de especificação, obrigatoriedade do envio de estudos de estabilidade de acompanhamento concluídos e qualquer informação sobre aquele medicamento, por exemplo, notificações de bulas e rotulagens, sendo informações que não eram anteriormente solicitadas.

Esse histórico deve estar atualizado e facilmente disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária quando requerido (BRASIL, 2016).

O protocolo do HMP deve ser realizado através do peticionamento eletrônico, no sítio eletrônico da Anvisa, não havendo a necessidade de envio da documentação em papel, como mostra a figura 1 (BRASIL, 2016).

Figura 1- Peticionamento eletrônico no site da Anvisa para envio do HMP

Peticionamento Eletrônico

Faltam 14 minutos e 45 segundos para expirar a sessão

* Campos com preenchimento Obrigatório

Número da Transação 9304772017								
Formulário de Petição								
01 Número do Processo:	02 Nome Comercial do Produto:							
03 Empresa detentora:	04 CNPJ da Empresa:							
05 Princípio Ativo:								
06 Formas Farmacêuticas:								
07 Período:* <input type="text"/> a <input type="text"/>								
08.1	Lista de lotes fabricados ou importados no ano* <input type="text"/> <input type="button" value="Procurar..."/> <input type="button" value="Anexar"/>							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Documento</th> <th style="width: 10%;">Tipo</th> <th style="width: 20%;">Data e Hora</th> <th style="width: 20%;">Excluir</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; color: red;">[nenhum registro encontrado]</td> </tr> </tbody> </table>	Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir	[nenhum registro encontrado]		
Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir					
[nenhum registro encontrado]								
08.2	Versão atualizada do controle de qualidade do medicamento* <input type="text"/> <input type="button" value="Procurar..."/> <input type="button" value="Anexar"/>							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Documento</th> <th style="width: 10%;">Tipo</th> <th style="width: 20%;">Data e Hora</th> <th style="width: 20%;">Excluir</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; color: red;">[nenhum registro encontrado]</td> </tr> </tbody> </table>	Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir	[nenhum registro encontrado]		
Documento	Tipo	Data e Hora	Excluir					
[nenhum registro encontrado]								
08.3	Houve Inclusão de Informações Suplementares?*							
	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não							
10	Houve alteração?*							
	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não							
<input style="margin-right: 10px;" type="button" value=" << Anterior "/> <input style="margin-right: 10px;" type="button" value=" Próximo >> "/> <input style="margin-right: 10px;" type="button" value=" Cancelar "/>								

Fonte: Sistema de peticionamento Anvisa, 2017.

4.4 PARECER DE ANÁLISE TÉCNICA DA EMPRESA- PATE

O Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) é um documento referente à avaliação crítica e multidisciplinar realizado pela empresa detentora do registro, referente à mudança pós-registro pretendida para o medicamento, e se tornou item obrigatório exigido através da RDC n° 73/2016. Esse documento foi elaborado pela GGMed, com a participação do setor regulado durante os anos de 2015 e 2016 (ANVISA, 2016 d).

De acordo com a RDC n° 73/2016, art. 4º, item VII:

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

Esse documento deve ser utilizado como um documento para consolidar a avaliação crítica realizada pela empresa e será exigido devendo ser submetido à Anvisa na petição pós-registro de protocolo individual e na mudança reportada via HMP(Histórico de Mudança do Produto), conforme o caso, podendo ser solicitado no momento de uma inspeção de pós-registro. Nos casos em que não ocorrerem mudanças dentro do prazo anual que é contemplado o HMP, não é necessário incluir o PATE ao HMP (ANVISA, 2016 d).

O PATE deve ser disponibilizado impresso e em mídia eletrônica, de modo a permitir a realização de busca textual e cópia. Para petições exclusivamente eletrônicas, o PATE será disponibilizado apenas por via eletrônica e deverá conter número sequencial da versão do PATE para cada processo. (ANVISA, 2016 d).

Os responsáveis pela assinatura do PATE obrigatoriamente são: responsável técnico, responsável pela garantia da qualidade e responsável pelo departamento de assuntos regulatórios da empresa detentora do registro. Outros responsáveis pela mudança realizada devem assinar o PATE, conforme aplicável (BRASIL, 2016).

Na prática, o PATE é o documento que reflete a avaliação crítica da empresa antes da mudança proposta e depois da obtenção das provas; é o instrumento para enquadramento da mudança (implementação imediata), imprescindível para a vigência da RDC nº 73/2016 e é um comprovante de que toda a documentação submetida à Anvisa foi previamente avaliada pela empresa (LUDWING, 2016).

As empresas podem seguir o modelo documento PATE disponibilizado pela Anvisa, conforme anexo 1. Este modelo não é obrigatório, sendo somente um demonstrativo das informações solicitadas pela Anvisa. Esse documento não deve ser fornecido no idioma inglês, caso seja enviado por empresas estrangeiras (ANVISA, 2016 d).

É importante ressaltar que o PATE configura documento fundamental para os níveis mais simples de análise, pois centralizará todas as discussões quanto à criticidade da mudança e seu enquadramento, justificativas e explicações sobre o motivo do procedimento, e a presença das provas que foram enviadas. Sem o PATE, é comum que essas diversas discussões estejam difusas entre os documentos enviados ou estejam ausentes, o que acarreta a constante necessidade de exigências para esclarecimentos ou de indeferimentos por falta de informação. Assim, a expectativa não é que o PATE seja motivo de indeferimento, mas, justamente que ele centralize as discussões e justificativas da empresa e reduza o número de exigências e indeferimentos por falta de entendimento entre a empresa e a Anvisa (ANVISA, 2016 d).

4.5 NÃO APRESENTAÇÃO DO PATE

Conforme Art. 15, §2º da RDC nº 73/2016, dispensa-se a apresentação do PATE para cancelamento de registro do medicamento e da apresentação.

Além disso, a ausência do PATE pode ser justificada para as alterações de mudança de razão social do fabricante do IFA, alteração de razão social do fabricante do medicamento, mudança de nome comercial do medicamento, exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto. Cabe ressaltar que é permitido a ausência de PATE para a inclusão de nova concentração, considerando que esta petição tem característica de registro inicial (ANVISA, 2016 d).

4.6 MANUAL DO PATE

A Anvisa se reuniu com as associações das indústrias farmacêuticas para apresentar os resultados do PATE. A proposta foi mostrar ao setor produtivo quais informações devem constar no PATE e esclarecer o que a Agência espera em cada tópico (ANVISA, 2015).

Cada associação participante do Projeto Piloto apresentou as principais dúvidas e dificuldades na elaboração do PATE. Diante disso, a Agência disponibilizou o resultado da avaliação de dez pareceres com os principais tópicos que necessitam de melhorias, os acertos observados, além de uma breve explicação sobre a forma de avaliação de petições de implementação imediata. Com base nas avaliações a Agência elaborou o Manual de submissão do PATE (ANVISA, 2015).

O manual do PATE tem caráter orientativo e foi criado para servir como diretriz para elaboração do documento. O objetivo do Manual é estabelecer o procedimento de submissão do PATE e modelo de PATE a ser enviado junto às petições de mudança pós-registro e ao HMP (ANVISA, 2016 d).

O PATE pode ser dividido em itens (ANVISA, 2016 d):

- o item 1 se destina a descrição da condição registrada do medicamento;
- o item 2 se destina a descrição da mudança pós-registro que será realizada para o medicamento,
- o item 3 é onde a empresa irá descrever sua análise de enquadramento da mudança nos termos da referida RDC, como de implementação imediata ou anuência prévia;
- o item 4 é onde a empresa vai fazer uma discussão e avaliação do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) em aspectos de qualidade do medicamento. A extensão e complexidade desse item vão variar de acordo com a mudança proposta;
- o item 5 é dedicado a estudos de bioequivalência, ensaios não clínicos e clínicos, bulas e rotulagens, e será aplicável a casos específicos;
- o item 6 é dedicado a conclusão.

4.7 ANÁLISE DE RISCO

Visando minimizar riscos inerentes a produção farmacêutica, vem sendo adotada uma abordagem que inclui o conceito de pró atividade, prevenção, responsabilidade compartilhada, integração, controle do processo de produção e aplicação da análise de risco, uma vez que seus princípios e técnicas permitem diagnosticar os problemas e definir soluções específicas e eficientes (FAO; WHO, 2005).

Neste contexto, a análise de risco é definida como um conjunto de metodologias que avalia a probabilidade de um efeito adverso acontecer por um agente (físico, químico, biológico, dentre outros), processos industriais, tecnologia ou processo natural (CARVALHO, 2009).

Segundo Carvalho (2009), desde a década de 90, algumas indústrias farmacêuticas realizam a análise de risco tendo como auxílio experiências de outras áreas como as alimentícias e de dispositivos médicos. Contudo, a implantação do gerenciamento de riscos nas indústrias farmacêuticas não é padronizada e frequentemente não faz parte do sistema de qualidade destas organizações.

A análise de risco ajuda nos processos de tomada de decisão, contribuindo para a definição de estratégias e metas para a diminuição de doenças transmitidas por alimentos e água, o planejamento e a implementação de intervenções pertinentes bem como o monitoramento dos resultados (CARVALHO, 2009).

4.7.1 Análise de Risco para enquadramento das alterações pós-registro

Segundo o *workshop* realizado pela Anvisa (2017), após a implantação e vigência exclusiva da norma, as indústrias farmacêuticas utilizaram o modelo *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA) sendo uma ferramenta que tem o objetivo de evitar possíveis problemas durante um processo industrial. Este modelo se baseia em 3 aspectos: severidade (impacto), ocorrência (probabilidade) e detecção.

São atribuídos valores a cada um dos aspectos, e o produto desses valores é o nível de prioridade de risco. Quanto maior o valor, maior é considerado o risco e geralmente estabelece-se um “ponto de corte” para alto risco, como demonstrado na figura 2 (ANVISA; 2017 b).

Além do modelo adequado, é importante fazer a avaliação adequada considerando todos os aspectos, por exemplo a probabilidade de ocorrência baixa de erro porque segue-se a ordem de produção, considerar complexidade da tarefa, treinamento dos operadores, tempo envolvido e detecção alta de degradação –teste típico de estabilidade (não é feito em todos os lotes) (ANVISA; 2017 b).

Figura 2- Exemplo de valores para avaliação de risco

Valor	Severidade	Ocorrência	Deteção
1	Nenhum efeito relevante para eficácia ou segurança	Extremamente improvável (virtualmente impossível)	Será detectado com certeza, em todas as unidades
2	Efeito muito pequeno: nenhum dano possível – só enseja necessidade de manutenção	Probabilidade remota (pouquíssimas ocorrências)	É quase certo que será detectado em todas as unidades
3	Dano pequeno	Probabilidade média (ocorre ocasionalmente)	Será detectado, mas não em todas as unidades
4	Dano crítico: mais uma falha pode causar uma catástrofe, danos sérios	Probabilidade razoável (ocorre repetidamente)	Talvez não seja detectado em nenhuma unidade
5	Dano catastrófico: pode causar várias mortes ou eventos adversos sérios	Frequente (é quase inevitável)	É muito provável que não seja detectado em nenhuma unidade

Fonte: Workshop RDC 73/2016,2017 b.

Importante descrever e avaliar todas as mudanças (inclusive paralelas e concomitantes) e verificar coerência entre validação e processo descrito. .(ver qual workshop)

4.8 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO A SEREM PROTOCOLADAS COM A RDC n° 73/2016

Foram incluídas algumas mudanças pós-registro que não eram encontradas na RDC n° 48/2009, como mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo e mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento; Maior rigidez nas documentações e melhor forma de classificar a mudança quando relacionadas aos excipientes, por exemplo: mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade do excipiente; Mudanças da descrição e composição do produto; Mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo de produtivo do medicamento; mudanças ao processo de produção do medicamento, equipamento e tamanho do lote.

Importantes alterações em relação a RDC n° 48/2009 foram encontradas nas documentações exigidas principalmente tratando-se de mudanças maiores, tendo a exigência

de apresentação do estudo de Bioequivalência, fotoestabilidade, comprovação da necessidade de apresentação do sulco nos comprimidos, protocolo e relatório sumário de validação do processo, avaliação de morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho das partículas no caso de produtos semissólidos. Mudanças menores relacionadas a embalagem primária do produto, passando a serem de implementação imediata através do protocolo do HMP, sendo exigido comprovar que não ocorre interação entre a embalagem e seu conteúdo com a migração dos componentes do material proposto para o conteúdo, e mudanças maiores da embalagem primária sendo necessária apresentação de dados que comprovem a equivalência entre as características das embalagens.

Quando for solicitar mudanças relacionadas a posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração e nova indicação terapêutica, de acordo com o enquadramento adequado, pode ser solicitado plano de Farmacovigilância ou Minimização de Riscos.

Toda documentação apresentada para análise da Anvisa, deverá estar de acordo com a legislação específica e, existindo guia, este deverá ser consultado e adotado conforme aplicação. Quando algum dos documentos exigidos não for aplicável, a não apresentação deve ser acompanhada de justificativa técnica e dados que suportem a sua ausência (BRASIL, 2016).

A RDC nº 73/2016, em seu artigo 7º informa que as mudanças que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e deve-se aguardar análise e manifestação favorável da mudança aprovada, não podendo haver produção de lotes em condições diferentes.

As principais mudanças encontradas na RDC nº 73/2016 que demanda protocolização, tanto com análise prévia da Anvisa ou implementação imediata, estão descritas no anexo 2.

4.8.1 Controle de Mudança para as Alterações

O controle de mudanças é um elemento chave das Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um dos elementos mais críticos na indústria farmacêutica, uma vez que processos de mudança inadequados podem criar um enorme risco de não cumprimento dos requisitos regulatórios e de conformidade dos produtos e serviços prestados (MORETTO; CALIXTO, 2011).

O controle de mudanças, se torna item obrigatório para controle de todas as alterações peticionadas na Anvisa, tanto fisicamente como através do HMP, tornando-se o elemento que direciona quais documentos são exigidos pela Anvisa e quando tal alteração pode ser peticionada.

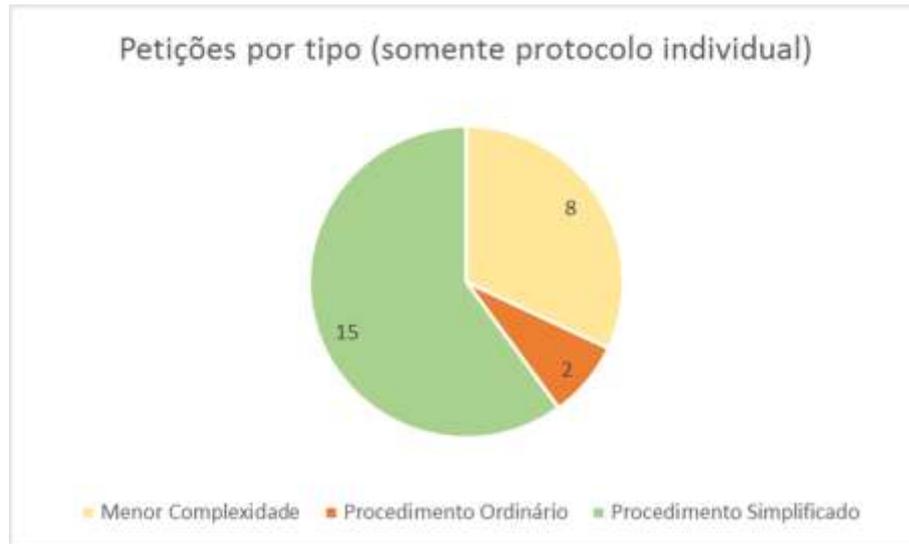
Para esse controle apropriado, se torna necessário um Sistema da Qualidade consolidado, com a equipe envolvida bem treinada, contendo um Comitê de Mudanças constituído com o objetivo de aprovar ou reprová-los os processos de mudança propostos, avaliando os impactos e riscos decorrentes das mesmas. Este Comitê deve ser formado por representantes de todas as áreas envolvidas, os quais devem se reunir periodicamente (MELO, 2013).

4.9 ALTERAÇÕES NO PRIMEIRO TRIMESTRE DE VIGÊNCIA DA RDC Nº 73/2016

Em fevereiro de 2017, foi disponibilizado pela Anvisa o 1º Relatório de Acompanhamento da RDC nº 73/2016, onde foi realizado uma comparação do número de petições protocoladas após a vigência da norma. Este relatório foi capaz de perceber que foram realizadas poucas alterações nos termos da RDC nº 73/2016, demonstrados na figura 3 (Anvisa, 2017 a).

Foram protocoladas individualmente, 15 petições pelo procedimento simplificado previsto na RDC nº 73/2016 (Anvisa, 2017 a). O motivo para esse número baixo pode ser devido a complexidade para elaboração do PATE, onde as empresas preferiam protocolar pela RDC nº 48/2009, onde a documentação exigida era mais simples, ou a não existência de enquadramento da alteração na RDC nº 48/2009, por exemplo, se fosse uma alteração realizada no IFA.

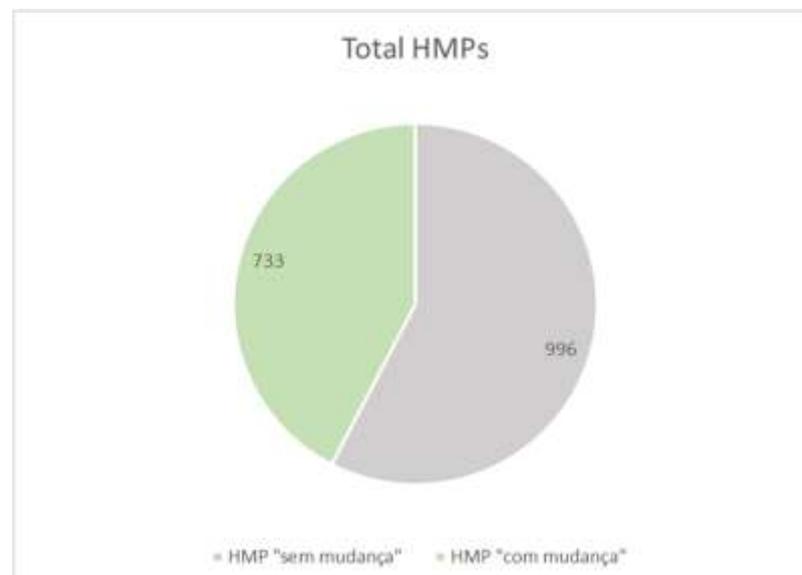
Figura 3- petições pós-registro de acordo com a RDC nº 73/2016 de acordo com o seu tipo.



Fonte: Anvisa, 2017 a.

Entre 07/11/2016 e 08/02/2017 foram protocolados 1729 HMP como mostrado na Figura 4. Nestes, foram detectadas 8 mudanças pós-registro de acordo com a RDC nº 73/2016. Entre 01/02/2017 e 08/02/2017 (período de vigência exclusiva da RDC nº 73/2016), foram protocolados 76 HMP (Anvisa, 2017 a).

Figura 4- HMP protocolados entre novembro de 2016 e 08/02/2017, com ou sem mudança



Fonte: Anvisa, 2017 a.

Foi realizada uma análise dos HMP protocolados na vigência da RDC nº 73/2016, figura 5. Como o protocolo do HMP é anual, no mês de aniversário do produto, o número de HMP protocolados não muda em função da norma vigente, tendo em vista que as mudanças

foram ocorrendo durante esse período, sendo anterior a norma. Assim, pode-se considerar que os HMP protocolados a partir de 07 de novembro de 2016 tiveram a oportunidade de listar mudanças implementadas de acordo com a RDC nº 73/2016, sendo que somente 10 seguiram as mudanças de acordo com a RDC nº 73/2016 (Anvisa, 2017 a).

Figura 5- HMP com mudança protocolados entre 01/02/2017 e 08/02/2017, divididos por presença ou não de mudança de acordo com a RDC nº 73/2016.



Fonte: Anvisa, 2017 a.

Os 76 HMP protocolados em fevereiro de 2017 (vigência exclusiva da RDC nº 73/2016) representaram um valor baixo para que seja possível avaliar o impacto da RDC nº 73/2016 nos HMP. Já os HMP protocolados entre 07/11/2016 e 08/02/2017 (vigência da RDC 73/2016) totalizam 21,6% dos HMP protocolados em 2016. Isso demonstra que para mais de 20% dos produtos registrados houve a oportunidade de listar mudanças de acordo com a RDC nº 73/2016, entretanto o número de mudanças de acordo com a RDC nº 73/2016 foi extremamente baixo, impossibilitando esta análise até o momento (Anvisa, 2017 a).

4.10 QUESTIONAMENTOS ENVIADOS PARA A ANVISA

Com o intuito de esclarecer as dúvidas referentes ao preenchimento do PATE e outras questões referentes a RDC nº 73/2016, a Anvisa disponibilizou através do seu sítio eletrônico, um meio de comunicação direta, chamado Anvisa@tende, onde em reuniões e *workshop* informou que responderia com a maior brevidade possível às dúvidas do setor regulado.

Por intermédio dessa ferramenta, a Anvisa previu um aumento da demanda de petições de alterações, à medida que os questionamentos, fossem esclarecidos como apresentado em seu *workshop* sobre aspectos gerais em 2017 e demonstrado na figura 6, onde está detalhada a percentagem das demandas dos questionamentos.

Figura 6- Questionamentos RDC nº 73/2016



Fonte: Workshop Anvisa, 2017

4.11 PRINCIPAIS IMPACTOS REGULATÓRIOS COM A RDC nº 73/2016

Na análise comparativa das legislações de pós-registro, realizadas entre a RDC nº 48/2009 e a RDC nº 73/2016, destacam-se as seguintes mudanças com a aprovação da RDC nº 73/2016:

- A RDC nº 73/2016 possibilita um maior número de petições de implementação imediata baseada na criticidade da mudança e na responsabilidade compartilhada com a empresa;

- A RDC nº 73/2016 prevê a necessidade do PATE, um documento no qual a empresa deverá enviar todas as discussões e justificativas técnicas pertinentes à mudança pretendida;
- Estabelece na forma de tabelas as categorias de alterações, seus critérios e a classificação como imediata ou que depende de avaliação e aprovação prévia pela Anvisa para a implementação;
- Maior impacto e importância na elaboração do HMP, que passa a ser alimentado ao longo do ano e submetido apenas no aniversário do produto, devendo ser mantido continuamente atualizado e disponível na empresa para as autoridades sanitárias;
- Inseriu-se a auto avaliação de risco da implementação de uma mudança pós-registro por parte da empresa, uma vez que integra o PATE;
- Novos documentos exigidos, os quais podem causar indeferimento da petição ou do produto como, por exemplo: apresentação do estudo de bioequivalência, fotoestabilidade, comprovação da necessidade de apresentação do sulco nos comprimidos, protocolo e relatório sumário de validação do processo, avaliação de morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho das partículas no caso de produtos semissólidos;
- Novas categorias de alterações que não integravam a regulamentação de pós-registro e a ampliação das petições de implementação imediata;
- Inclusão de categorias não previstas de alteração do IFA: mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo e mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento;
- Economia processual, devido a diminuição do número de petições.

Nesta perspectiva, são destacados como impactos na indústria farmacêutica, com a implementação da RDC nº 73/2016, o fato de diminuição nas filas de análise da Anvisa e

prazo para implementação das alterações pós-registro, propiciando uma análise mais rápida e favorecendo assim as indústrias farmacêuticas.

Outro fator foi a suspensão das empresas, caso realizem alterações como simplificadas, sendo de implementação imediata, quando de fato forem de procedimento ordinário.

Outro grande impacto que a vigência da RDC nº 73/2016 causou na indústria farmacêutica, foi a implementação das mudanças obrigatórias para os IFA. Anteriormente a RDC nº 73/2016, tais requisitos não eram exigidos, o que gerou grande dificuldade para os fabricantes de insumos, podendo acarretar indeferimentos dos produtos acabados.

O aprimoramento dos requisitos de segurança e eficácia que gerou grande impacto, foi o Estudo de Bioequivalência, um estudo de alto custo, que com a RDC nº 73/2016 passa a ser solicitado em alterações que não era na RDC nº 48/2009, onde a não apresentação gera o indeferimento da petição e até mesmo do registro do medicamento.

O HMP tornou-se uma ferramenta relevante, devido a necessidade de ser registrado ao longo do ano e não somente no mês de aniversário do produto e sendo o principal meio para peticionamento de alterações de pequeno impacto ou alterações exclusivas, necessitando de reuniões periódicas para o bom fluxo do processo. Empresas pequenas ou que não possuem um Sistema de Qualidade bem consolidado, possuem grandes dificuldades para enquadramento e elaboração dos documentos, pelo fato de não terem um controle periódico estabelecido e rígido das alterações.

5 CONCLUSÃO

A implementação da RDC nº 73/2016 foi um marco regulatório importante para a história da vigilância sanitária no Brasil, o que exigiu comunicação e alinhamento de informações entre as equipes que atuam nas áreas industriais (garantia, validação, produção, controle de qualidade e desenvolvimento farmacotécnico) e de assuntos regulatórios, ampliando a integração entre as áreas técnicas. Dessa maneira, introduziu a análise de risco, sendo uma integração desses setores a fim de garantir a melhoria e manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Adicionalmente, gerou uma quantidade de documentos, elaborados por áreas distintas envolvidas no processo de mudança.

A elaboração do PATE implica na necessidade de uma reorganização dos setores responsáveis para elaboração de toda documentação que compõe o processo de pós-registro. Entretanto, os benefícios de sua aplicação, como ampliação de petições de implementação imediata, melhoria da instrução processual, e otimização das análises por parte dos revisores da Anvisa são o contraponto a essas dificuldades.

Em comparação à RDC nº 48/2009, a nova resolução se torna mais clara e objetiva em relação a alterações que anteriormente causavam dúvidas, em relação a petições que são ou não de implementação imediata, maior cobrança em relação a documentação necessária para as petições, sendo solicitados documentos mais complexos e detalhados, visando sempre a melhoria do produto e melhor atendimento à saúde da população.

A suspensão das empresas ao peticionarem de forma incorreta e as novas exigências documentais foram determinadas pela RDC nº 73/2016 a fim de garantir a segurança e eficácia do produto, impulsionando a indústria farmacêutica e a indústria farmoquímica a se adequarem para continuarem no mercado e não terem indeferimentos de seus produtos.

A análise dos primeiros impactos causados após a implementação da RDC nº 73/2016 tornou-se importante, a fim de demonstrar as principais melhorias e dificuldades enfrentadas pela indústria farmacêutica, traçando as diferenças em relação a norma anterior e as novas determinações da legislação atual, no intuito de observar a evolução que visa garantir sempre a segurança e eficácia dos medicamentos prezando pela saúde do usuário de medicamentos.

6 REFERÊNCIAS

ANVISA, Prêmio UNIVISA 2015, Projeto: Revisão dos critérios para as mudanças pós-registro de medicamentos sintéticos, Título: 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. 2015.

ANVISA, Perguntas e Respostas RDC nº 73/2016.1ª versão. Brasília, 20 de julho de 2016 a.

ANVISA, Perguntas e Respostas RDC nº 73/2016.2ª versão. Brasília, 05 de outubro de 2016 b.

ANVISA, RELATÓRIO FINAL; Grupo de Trabalho no âmbito da Anvisa para a proposição de estratégias e diretrizes relativas à elaboração do Parecer de análise Técnica da Empresa (PATE)- Brasília, 21 de outubro de 2016 c.

ANVISA, MANUAL DE SUBMISSÃO DO PARECER DE AVALIAÇÃO TÉCNICA EMPRESA – PATE; GGMED/ANVISA - VERSÃO III Brasília, 03 de novembro de 2016 d.

ANVISA, 1 Relatório de Acompanhamento da RDC nº 73/2016. Brasília, 14 de fevereiro de 2017 a.

ANVISA, Workshop RDC nº 73/2016 -Discussões técnicas. Brasília, 2017 b.

ANVISA, Workshop RDC nº 73/2016 – Aspectos Gerais. Brasília, 2017 c.

BRASIL, Lei nº 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.

BRASIL, Lei nº 9.782 DE 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL, Resolução Específica-RE Anvisa, Nº 477, de 19 de março de 2002. Determinar a publicação do Guia para Realização de Alterações e Inclusões Pós-Registro de Medicamentos **(Revogada pela RE 893/2003)**.

BRASIL, Resolução - RE Anvisa Nº 893, de 29 de maio de 2003. Determinar a publicação do "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos **(Revogada pela RDC nº 48/2009)**.

BRASIL, Resolução Anvisa RDC Nº 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. **(Revogada pela RDC nº 73/2016)**.

BRASIL, Instrução Normativa -IN Anvisa nº 11, de 6 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.

BRASIL, Resolução Anvisa RDC Nº 17 de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL, Resolução Anvisa RDC Nº 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.

BRASIL, ANVISA, Consulta Pública nº 18, de 10 de março de 2015 D.O.U de 11/03/2015, Proposta de Consulta Pública que dispõe sobre o processo de revisão da Resolução RDC Nº 48 de 2009 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos.

CARVALHO, A. **Consolidação de Conceitos no Gerenciamento de Riscos**. Análise de risco. Sociedade Brasileira de Controle de Contaminação. 2009.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. **Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil**. In: Fundamentos da Vigilância Sanitária. pp.15-40, Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000.

COSTA, E. A; FERNANDES, T. M.; PIMENTA, T.S. A vigilância sanitária nas políticas de saúde no Brasil e a construção da identidade de seus trabalhadores. **Ciência e Saúde Coletiva**. 2008.

DE PAULA, M. B.; MIRANDA, I. C. S. Saúde e Cidadania – Vigilância Sanitária. p. 3 Instituto para o Desenvolvimento da Saúde - IDS. Núcleo de Assistência Médico-Hospitalar - NAMH/FSP. São Paulo, 1998.

Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Food Safety Risk Analysis. An Overview and Framework Manual. PART I. Provisional Edition. Rome: FAO, 2005. Disponível em: http://www.fsc.go.jp/sonota/foodsafety_riskanalysis.pdf. Acesso em: 20 de Junho de 2017.

MARCHETTI; R. C. H. **Histórico de Mudanças de Produto: Uma Inovação para os processos de alterações pós-registro de medicamentos**. 2015. Monografia de Especialização. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.

MELO, JHC. **Implementação de um Sistema de Gestão de Controle de Mudanças na Indústria Farmacêutica**. Congresso Nacional de Excelência em Gestão. LATEC / UFF, 2013.

MORETTO, LD; CALIXTO, J. Boas Práticas de Fabricação. Sindusfarma, v. 8.1, 2011.

SOARES, M. L.C. **Revisão dos Procedimentos de Pós-Registro de Medicamentos**. Anvisa, Concurso Inovação na Gestão Pública Federal. 2006.

SOUZA, T. O. de. **História da Vigilância Sanitária no Brasil: uma revisão**. Brasília, 2010.

Acessado em: <http://www.alessandraludwig.com.br/2016/08/12/manual-de-submissao-do-pate-da-anvisa-para-download-rdc-no-732016/> disponível em: 03/02/2017

Acessado em: <http://www.farmaceuticas.com.br/rdc-732016-de-pos-registro-de-medicamento-entra-em-vigor/> disponível em :02/02/2017

Acessado em: <http://www.ictq.com.br/industria-farmacautica/594-os-desafios-do-pate-para-a-industria-farmacautica> 13/02/2017 às 08:54

ANEXOS

Anexo 1- Modelo de PATE

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

1. CONDIÇÃO AUTORIZADA

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

1.1. Lote de referência

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

1.1.1. Número do lote

1.1.2. Origem do lote referência

() Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência () Estudo clínico

() Equivalência farmacêutica

1.1.3. Tamanho do lote

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

1.2. Condição autorizada

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

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

1.2.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes.

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

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

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

1.2.4. Prazo de validade do medicamento.

1.2.5. Cuidados de conservação.

1.2.6. Acondicionamento(s).

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

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

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

Teste				Especificação			Abrangência (CQ – EST)	Expediente autorizado
Descrição	Método analítico	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).

2. MUDANÇA PROPOSTA

Mudança Principal:

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

Mudança(s) paralela(s), se houver:

2.1. Descrição da Mudança Proposta:

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

2.2. Motivação da Mudança Proposta:

A empresa deverá motivar sua decisão de mudar o produto e a necessidade de eventual(is) mudança(s) concomitante(s), incluindo a motivação no caso de

petição(ões) paralela(s). Nestes casos, a empresa poderá apresentar estas mudanças em um único PATE.

2.3. Dados do lote teste:

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

- 2.3.1. Local(is) de fabricação do medicamento (para cada etapa de fabricação).
- 2.3.2. Fórmula (qualitativa e quantitativa) e descrição da função dos excipientes.
- 2.3.3. Fabricante(s) do(s) IFA(s) e endereço(s) do(s) fabricante(s).
 - 2.3.3.1. Número, versão e data da documentação técnica do fabricante – da parte aberta e, quando houver, da parte fechada.
 - 2.3.3.2. Protocolo(s) e/ou número(s) do(s) registro(s) do(s) IFA(s), quando houver.
- 2.3.4. Prazo de validade do medicamento.
- 2.3.5. Cuidados de conservação.
- 2.3.6. Acondicionamento(s).
- 2.3.7. Tamanho do(s) lote(s) e faixa(s) de tamanho do lote(s), caso aprovada(s).
- 2.3.8. Referência (códigos e versões) e origem (versão da farmacopeia ou desenvolvimento interno) pertinentes aos testes, métodos analíticos e limites de especificação utilizados para controle de qualidade e estudo de estabilidade do produto acabado e do IFA.
 - Uma opção é a empresa utilizar o mesmo quadro sugerido no item 1.3.8.
- 2.3.9. Data de fabricação.

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

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

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

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

3. AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DEFINIÇÃO DO ENQUADRAMENTO DA MUDANÇA

Esta avaliação deve ser realizada previamente à obtenção das provas e dos documentos requeridos pela RDC 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. Lista dos atributos de qualidade que possam interferir na eficácia e segurança do medicamento, nos quais a mudança proposta tem potencial de impacto.
- 3.2. Análise de risco com discussão, baseada na avaliação de cada um dos atributos da qualidade listados no item 3.1 e na avaliação do enquadramento da mudança(s) pós-registro proposta(s).
- 3.3. Definição do enquadramento da mudança proposta.

4. ASPECTOS DA QUALIDADE

4.1. Considerações iniciais:

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2. Avaliações e discussões críticas

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

4.2.1. Equipamentos e processo produtivo

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s) para o processo produtivo, para

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

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

4.2.2. Validação do processo produtivo

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

- 4.2.2.1. Códigos e versões do protocolo e relatório de validação de processo da condição autorizada.
- 4.2.2.2. Etapas e parâmetros críticos do processo produtivo.

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

4.2.3. Formulação

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

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

4.2.4. IFA

Nesse item a empresa deverá fazer uma discussão do impacto da(s) mudança(s) pós-registro proposta(s). A discussão deverá ser realizada no

contexto dos itens apresentados a seguir, podendo incluir outros parâmetros de avaliação que julgar pertinentes.

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

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

- 4.2.4.2. Informações sobre a mudança na rota de síntese com ênfase nas etapas do processo produtivo do IFA com potencial impacto nas propriedades físico-químicas do IFA. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula.
- 4.2.4.3. Impacto da alteração proposta no IFA na segurança, desempenho e qualidade do produto acabado, com foco nos seus atributos da qualidade. Nessa avaliação devem ser abordados, no mínimo, os seguintes itens: os solventes utilizados na síntese, as impurezas relacionadas e não relacionadas, os metais pesados, o polimorfismo, a quiralidade, os isômeros e o tamanho de partícula.
- 4.2.4.4. Prazo de validade e cuidados de conservação estabelecidos para o IFA. A empresa deve abordar os resultados dos estudos de estabilidade do(s) IFA(s), as condições de temperatura e umidade, testes, e especificações estabelecidas.
- 4.2.4.5. Métodos analíticos de controle de qualidade do IFA

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

- 4.2.4.6. Apontar as divergências entre testes, métodos e especificações de controle de qualidade do(s) IFA(s), propostas pelo(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e pelo fabricante do medicamento.
- 4.2.4.7. Impacto das divergências apontadas no item anterior em relação à avaliação da qualidade e finalidade de uso do IFA.
- 4.2.4.8. Adequabilidade das metodologias analíticas.

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

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

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

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

4.2.6. Controle de qualidade do medicamento

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

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

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

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

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

4.2.7. Estudo de estabilidade do medicamento

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

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

- 4.2.7.2. Prazo de validade e acondicionamentos estabelecidos para o produto, baseado no protocolo, nos resultados e na avaliação de tendência de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração, estabilidade após reconstituição/diluição, estabilidade em uso e fotoestabilidade realizados.
- 4.2.7.3. Métodos analíticos utilizados e sua potencial seletividade para teor.
- 4.2.7.4. Especificações estabelecidas e testes realizados no estudo, confirmando sua adequabilidade e suficiência para assegurar o cumprimento de todos os atributos de qualidade e desempenho do produto que tenham impacto na sua eficácia e segurança durante todo o seu prazo de validade.
- 4.2.7.5. Caso exista divergência entre o protocolo do estudo e condições da realização do estudo de estabilidade, fotoestabilidade, estabilidade após reconstituição/diluição e estabilidade em uso, a empresa deverá informar e avaliar o impacto da(s) divergência(s) nos resultados obtidos.
- 4.2.7.6. Caso exista divergência entre a data em que o produto foi retirado da câmara climática e a data da realização de cada teste, a empresa deve discutir o impacto dessa divergência na avaliação de tendência dos resultados.
- 4.2.7.7. Para os casos das mudanças pós-registro que seja possível a apresentação de protocolo de estudo de estabilidade, a empresa deverá realizar a avaliação citada no item 3.2.9.5 e 3.9.6 após a conclusão do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração. Esta avaliação será enviada à ANVISA no HMP após a conclusão do estudo de estabilidade.

4.2.8. Embalagem

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

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

4.2.8.4. Migração de componente(s) do(s) material(is) de embalagem(ns) para o produto.

4.3. Ensaio realizados no estudo de comparabilidade in vitro

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

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

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

4.5. Informações adicionais

4.5.1. Bioisenção

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

- 4.5.1.1. Avaliação sobre os dados de literatura apresentados para fins da bioisenção de outras dosagens, devendo ser abordada a linearidade farmacocinética.
- 4.5.1.2. Solubilidade do fármaco nas condições descritas pela RDC nº 37/2011.

- 4.5.1.3. Classificação biofarmacêutica (BCS), apresentando a fonte dos dados encontrados na literatura.
- 4.5.1.4. Avaliação dos estudos de perfil de dissolução.
- 4.5.1.5. Avaliação da formulação e características do produto para fins da bioisenção.
- 4.5.1.6. Conclusão sobre a bioisenção.

5. OUTROS ASPECTOS

5.1. Biodisponibilidade relativa/ bioequivalência

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

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

5.2. Dados Não Clínicos e Clínicos

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

5.2.1. Visão geral dos estudos não clínicos.

A visão geral dos estudos não clínicos deve conter, em aproximadamente 30 páginas, uma análise crítica e integrada da avaliação farmacológica, farmacocinética e toxicológica do fármaco. A empresa deverá avaliar

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

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

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

5.2.2. Visão geral dos estudos clínicos

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

A análise crítica deve ser sucinta, objetiva destacando os pontos relevantes. Mesmo em se tratando de estudos mais complexos observa-se que 30 páginas são suficientes para cumprir com esse objetivo. Só se torna

insuficiente quando a empresa começa a fazer recortes de trechos, incluir gráficos, tabelas, etc, fugindo, portanto do objetivo da análise crítica. Por outro lado, fala-se em aproximadamente.

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

- 5.2.2.1. Descrever resumidamente o desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo avaliação crítica quanto à racionalidade do delineamento dos estudos.
- 5.2.2.2. Informar acerca do cumprimento das Boas Práticas Clínicas (BPC) na condução dos estudos clínicos.
- 5.2.2.3. Apresentar um panorama breve dos resultados clínicos, incluindo limitações importantes (ex. ausência de utilização de um comparador ativo especialmente relevante, ou ausência de informação com relação a alguma população de pacientes, desfechos pertinentes ou uso de terapia combinada).
- 5.2.2.4. Apresentar uma avaliação dos benefícios e riscos com base nas conclusões dos estudos clínicos relevantes, incluindo a interpretação de como os resultados de eficácia e segurança suportam as doses e indicações propostas e uma avaliação de como o texto de bula e outras ferramentas irão informar os benefícios e gerenciar os riscos.
- 5.2.2.5. Apontar os problemas específicos de eficácia e segurança encontrados durante o desenvolvimento e como foram avaliados e resolvidos.
- 5.2.2.6. Discutir os problemas não resolvidos, justificando por que não devem ser considerados como impeditivos da aprovação, e descrever planos para resolvê-los.
- 5.2.2.7. Apresentar justificativa considerando-se o desenho dos estudos, forma farmacêutica, concentração, indicações e posologia, caso sejam utilizados, quando aplicável, dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente.

5.3. Bula e rotulagem

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

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

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

6. CONCLUSÃO

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

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

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

7. HISTÓRICO DE VERSÕES DE PATE

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

Anexo II- Principais Alterações Pós-Registros a serem protocoladas

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 farmoquímico c) Substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA d) Mudança menor de produção do IFA e) Mudança maior de produção do IFA
---	--

<p>2. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E MEDICAMENTO</p>	<p>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</p>
<p>3. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DO CONTROLE DE QUALIDADE DO EXCIPIENTE</p>	<p>a) Mudanças no controle de qualidade do excipiente.</p>
<p>4. MUDANÇAS DE DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO</p>	<p>a) Alteração de formato e dimensões de comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulos b) Alteração, exclusão ou inclusão de marcações na forma farmacêutica incluindo marcas em alto e baixo relevo, exceto sulcos e impressões com tinta c) Alteração ou inclusão de impressão com tinta d) Mudança menor de sulco e) Mudança maior de sulco f) Mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas em solução g) Mudança maior de excipientes para forma farmacêutica em solução h) Mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas i) Mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas j) Mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas k) Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas l) Mudança de excipientes para as demais formas farmacêuticas m) Mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor n) Inclusão de nova apresentação por alteração de sabor</p>
<p>5. MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE UMA OU MAIS ETAPAS DO PROCESSO PRODUTIVO DO MEDICAMENTO</p>	<p>a) Alteração de razão social do local de fabricação b) Inclusão ou substituição de local de embalagem secundária c) Inclusão ou substituição de local de embalagem primária d) Inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional</p>

	<p>e) Inclusão ou substituição menor de local de fabricação de medicamento de liberação modificada.</p> <p>f) Inclusão ou substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada.</p> <p>g) Inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento estéril</p> <p>h) Inclusão ou substituição de local de Controle de Qualidade</p>
6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE	<p>a) Mudança menor do processo de produção</p> <p>b) Mudança maior do processo de produção</p> <p>c) Inclusão ou substituição de equipamento de embalagem primária</p> <p>d) Mudança menor de equipamento</p> <p>e) Mudança maior de equipamento</p> <p>f) Inclusão menor de tamanho de lote</p> <p>g) Inclusão maior de tamanho do lote</p>
7. MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM DO MEDICAMENTO	<p>a) Mudança menor de composição de embalagem primária</p> <p>b) Mudança maior de composição de embalagem primária</p> <p>c) Mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária</p> <p>d) Mudança maior da forma e dimensões da embalagem primária</p> <p>e) Mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento</p> <p>f) Mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário</p> <p>g) Mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário</p> <p>h) Mudança relacionada ao material inerte</p> <p>i) Mudança relacionada ao diluente</p> <p>j) Mudança relacionada ao acessório</p> <p>k) Mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem</p> <p>l) Inclusão de novo tipo de embalagem primária</p>
8. MUDANÇAS RELACIONADAS À NOVA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO	<p>a) Inclusão de nova apresentação</p>
9. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO	<p>a) Redução do prazo de validade</p> <p>b) Ampliação do prazo de validade</p> <p>c) Mudança dos cuidados de conservação</p> <p>d) Mudança de condição de armazenamento adicional</p>
10. INCLUSÃO DE NOVA	<p>a) Inclusão de nova concentração para</p>

CONCENTRAÇÃO	medicamentos novos b) Inclusão de nova concentração para medicamentos genéricos e similares
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
12. 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	a) Mudança de nome comercial do medicamento b) Cancelamento de registro da apresentação c) Cancelamento de registro (todas as apresentações) d) Exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto

Fonte: Elaboração com base na RDC nº 73/2016 (BRASIL; 2016)