

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

RAQUEL CRISTINA HENRIQUES MARCHETTI

**HISTÓRICO DE MUDANÇAS DE PRODUTO:
UMA INOVAÇÃO PARA OS PROCESSOS DE ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO
DE MEDICAMENTOS**

RIO DE JANEIRO

2015

RAQUEL CRISTINA HENRIQUES MARCHETTI

**HISTÓRICO DE MUDANÇAS DE PRODUTO:
UMA INOVAÇÃO PARA OS PROCESSOS DE ALTERAÇÕES PÓS-REGISTRO
DE MEDICAMENTOS**

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

Orientadora: Prof^a Mary Gomes de Barros, Mestre em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica

Rio de Janeiro

2015

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

M315h

Marchetti, Raquel Cristina Henriques

Histórico de mudanças de produto: uma inovação para os processos de alterações pós-registro de medicamentos. / Raquel Cristina Henriques Marchetti – Rio de Janeiro, 2015.

xiii, 61f. : il. 30 cm.

Orientadora: Prof^a Mary Gomes de Barros, MSc.

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2015.

Bibliografia: f. 42-45

1. ANVISA. 2. Pós-registro. 3. Resolução. 4. HMP. 5. Flexibilidade
I. Título.

CDD 615.1

RAQUEL CRISTINA HENRIQUES MARCHETTI

HISTÓRICO DE MUDANÇAS DE PRODUTO:
UMA INOVAÇÃO PARA OS PROCESSOS DE ALTERAÇÕES
PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Aprovada em 27 de março de 2015.

Banca Examinadora:

Prof^a M.Sc. Mary Gomes de Barros
Mestre em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica
Farmanguinhos / Fiocruz

Especialista Patrícia Soares Pereira da Silva
Especialista em Vigilância Sanitária
Biomanguinhos / FIOCRUZ

M.Sc. Valéria Sant'Anna Dantas Esteves
Mestre profissional em Saúde Pública
Farmanguinhos / FIOCRUZ

M.Sc. Igor Cunha Cardoso
Mestre em Química
Instituto de Química / UFRJ

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Silmar e Luzia; à minha irmã, Juliana; ao meu companheiro, Rafael.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, pela minha saúde, paz de espírito e luz nos meus caminhos; aos meus pais pelo amor e dedicação a mim; ao meu marido, que tanto me apoia e incentiva; à professora Mary que compartilhou seus conhecimentos comigo e orientou-me na elaboração desta monografia.

RESUMO

Desde a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, no ano de 1999, o processo de pós-registro de medicamentos sempre foi burocrático e moroso, apesar de sua grande importância. A atualização de dados relacionados aos medicamentos após a obtenção de seu registro é um requisito para a manutenção de sua comercialização e objeto de auditoria pós-registro. Esta situação foi alterada com a implementação da Resolução - RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009. O objetivo do presente trabalho é avaliar as principais modificações trazidas pela RDC nº48/2009, em relação ao processo de avaliação das alterações pós-registro de medicamentos e seus benefícios trazidos para a indústria farmacêutica, para o consumidor e para a própria ANVISA. Vale ressaltar a importância da ferramenta implementada por essa Resolução, ou seja, o Histórico de Mudanças de Produtos (HMP). O HMP viabilizou a implementação de alterações menores, imediatamente, flexibilizando melhorias em processos e viabilizando a manutenção comercial de medicamentos de qualidade disponíveis aos pacientes.

Palavras-chave: ANVISA, pós-registro, resolução, HMP, flexibilidade.

ABSTRACT

Since the creation of the National Health Surveillance Agency (ANVISA) in Brazil, in 1976, the process of post-registration of medicines has always been bureaucratic and time consuming, despite its great importance. Updating data of drugs after obtaining his record is a requirement for maintaining your marketability and subject to post-audit register. This situation changed with the implementation of Board Resolution RDC No. 48 of October 06, 2009. The purpose of this study is to evaluate the main changes introduced by the RDC 48/2009. No regard to the evaluation of post-registration and its benefits brought to the pharmaceutical industry, consumer and process changes to ANVISA own. It is worth mentioning the importance of the tool implemented by this Resolution: Change History of Products (CHP), which enabled implementing minor changes immediately easing process improvements and enabling the maintenance of quality medicines available to patients.

Keywords: ANVISA, post-registration, resolution, CHP, flexibility.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Exemplo de petição de mudanças múltiplas paralelas	26
Figura 02 - Exemplo de petição de Mudanças Múltiplas Concomitantes	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - RDCs e REs publicadas em 2003	17
Quadro 02 - Alterações determinadas pela RDC nº 48/2009	22
Quadro 03 - Anexos da RDC nº 48/2009	24
Quadro 04 - Assuntos de implementação imediata mediante protocolo da petição ou anotação HMP	26
Quadro 05 - Petições e prazos estabelecidos pela IN nº11/2009:	29
Quadro 06 - Classificação das alterações ou inclusões relacionadas ao local de embalagem	30
Quadro 07 - Documentos para acompanhar as petições das alterações de embalagem	31
Quadro 08 - Documentos necessários para alterações ou inclusões menores do processo de produção.....	32
Quadro 09 - Classificação das mudanças relacionadas ao equipamento e seus requisitos	32
Quadro 10 - Documentos necessários para alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento (excetuando os equipamentos da linha de embalagem).....	33
Quadro 11 - Classificação das alterações relacionadas ao tamanho de lote	34
Quadro 12 - Documentos necessários para alterações no tamanho de lote.....	35
Quadro 13 - Documentos necessários para alteração menor de excipiente	36
Quadro 14 - Classificação das mudanças relacionadas a prazo de validade	38
Quadro 15 - Documentos requeridos nas petições das alterações de prazo de validade	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF – Boas práticas de Fabricação

DOU – Diário oficial da União

GGMED – Gerência Geral de Medicamentos

FDA – *Food and Drug Administration*

HMP – Histórico de Mudanças de Produto

IN – Instrução Normativa

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RE – Resolução Específica

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

Visa – Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. DESENVOLVIMENTO	15
2.1 CONCEITOS e HISTÓRICO.....	16
2.2 ANVISA	18
2.2.1 GGMed – Gerência-Geral de Medicamentos	19
2.3 PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS	19
2.3.1 RE nº 477/2002.....	20
2.3.2 RE nº 893/2003.....	20
2.3.3 RDC nº 48/2009.....	21
2.4 INOVAÇÕES – RDC nº 48/2009.....	25
2.4.1 Documentação necessária para atendimento à RDC nº 48/2009....	27
2.4.2 HMP.....	28
2.4.3 Assuntos de implementação imediata, mediante protocolo da petição ou anotação no HMP	29
2.5 ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA E PRIMÁRIA (CAPÍTULO III – RDC Nº 48/2009)	30
2.6 ALTERAÇÃO DE PROCESSO DE PRODUÇÃO (CAPÍTULO IV – RDC Nº 48/2009).....	31
2.7 ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO (CAPÍTULO V – RDC Nº 48/2009).....	32
2.8 MUDANÇAS RELACIONADAS AO TAMANHO DE LOTE (CAPÍTULO VI – RDC Nº 48/2009).....	34
2.9 MUDANÇAS RELACIONADAS AOS EXCIPIENTES (CAPÍTULO VII – RDC Nº 48/2009).....	35
2.10 MUDANÇAS RELACIONADAS À ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DO PRODUTO ACABADO (CAPÍTULO VIII – RDC Nº 48/2009)	37

2.11	EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO (CAPÍTULO XXV – RDC Nº 48/2009).....	37
2.12	MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO (CAPÍTULO IX – RDC Nº 48/2009)	38
2.13	EVOLUÇÃO DAS NORMAS	39
3	CONCLUSÃO	41
4	REFERÊNCIAS	42
	Anexo I – Justificativa de solicitação - (Anexo I da RDC nº 48/2009)	46
	Anexo II – Anexo de excipientes - (Anexo II da RDC nº 48/2009)	467
	Anexo III – Histórico de Mudanças do Produto - (Anexo III da RDC nº 48/2009).....	50
	Anexo IV – Relatório de produção - (Anexo IV da RDC nº 48/2009)	51
	Anexo V – Quadros comparativos - (Anexo V da RDC nº 48/2009)	53
	Anexo VI – Relatório de estabilidade - (Anexo VI da RDC nº 48/2009)	54
	Anexo VII – Materiais de acondicionamento - (Anexo VII da RDC nº 48/2009)	55
	Anexo VIII – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 1 – FP1 - (Formulários ANVISA/2014) ..	57
	Continuação do Anexo VIII – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 1 – FP1 - (Formulários ANVISA/2014).....	58
	Anexo IX – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 2 – FP2 - (Formulários ANVISA/2014)	59
	Continuação do Anexo IX – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 2 – FP2 - (Formulários ANVISA/2014).....	60
	Continuação do Anexo IX – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 2 – FP2 - (Formulários ANVISA/2014).....	61

1. INTRODUÇÃO

Após o registro de um medicamento no Ministério da Saúde, qualquer inclusão e/ou alteração a ser realizada nos dados apresentados na documentação de registro, será tratada como pós-registro.

A atualização de dados dos medicamentos, a partir da obtenção de seus registros, é um requisito para a manutenção de sua comercialização e objeto de auditoria pós-registro pela Vigilância Sanitária. Tal atualização de dados é organizada por resoluções que descrevem os requisitos previstos pela ANVISA.

Atualmente, está vigente a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 48, de 06 de outubro de 2009. Essa RDC é o “Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para os procedimentos de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos”. A avaliação dos capítulos dessa legislação destaca a possibilidade imediata de implantar as alterações descritas como de risco menor o que é uma das marcas de diferença entre a RDC nº 48/2009 frente à obsoleta Resolução (RE) nº 893, de 29 de maio de 2003.

Conforme Herbert (2010), essa RDC instituiu várias mudanças nas regras de pós-registro. Destaca-se a criação do formulário “Histórico de Mudanças do Produto” (HMP). Com esse formulário as alterações classificadas como de nível de risco menor podem ser efetuadas sem a submissão à ANVISA, ou, caso seja requerida tal submissão, tais alterações podem ser implantadas logo após o protocolo das alterações junto à Agência. Isso não significa que o controle será menor para esses casos, tanto que, toda a documentação exigida deve estar pronta e disponível antes da implementação de qualquer mudança, sob pena de configurar infração sanitária.

Também foi aplicada a “economia processual” através dos institutos da “mudança paralela” e “mudança concomitante”, de forma que, quando houver duas ou mais mudanças simultâneas para um mesmo produto, de acordo com a classificação explicitada na norma, a empresa submeterá um único processo contemplando a documentação de todas as alterações ocorridas, suprimindo documentação repetida.

2. DESENVOLVIMENTO

O registro de medicamentos é concedido pela ANVISA às empresas importadoras, às empresas que terceirizam a fabricação e/ou aos fabricantes destes produtos no país. Tais empresas ou fabricantes são devidamente legalizados por autorizações e licenças de funcionamento, emitidas pelas autoridades sanitárias a nível nacional (ANVISA) e a nível estadual (Vigilância Sanitária – Visa). Ainda, essas empresas ou fabricantes são obrigados a apresentar os documentos comprobatórios de segurança, eficácia e qualidade, conforme o grau de risco que o medicamento produzido represente à saúde pública, segundo os parâmetros exigidos pela legislação sanitária.

Há uma demanda de diversos documentos e informações para o registro propriamente dito, incluindo relatórios de produção e de controle de qualidade, informações sobre o fármaco.

Entre as informações solicitadas podem ser citadas a fórmula estrutural, a fórmula molecular, o peso molecular, a sinonímia e a referência completa.

Também devem ser apresentados os dados da forma física do sal, do ponto de fusão, da solubilidade, da rotação óptica específica e das propriedades organolépticas.

Ainda devem ser documentados os possíveis isômeros, o polimorfismo, as características do polimorfo utilizado e de outros relacionados ao princípio ativo.

Da mesma forma, devem estar disponíveis a descrição da relação sal/base e os excessos utilizados, o espectro de infravermelho da molécula, bem como outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da molécula.

Além dos dados já citados, devem ser obtidos, do produtor do insumo farmacêutico ativo, a rota de síntese do fármaco e, da empresa que pleiteia o registro do medicamento, informações sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética da formulação.

A própria indústria farmacêutica solicitante deve apresentar os resultados de estudos de estabilidade, de ensaios de equivalência farmacêutica e de bioequivalência para medicamentos genéricos e similares, pesquisas clínicas para o novo fármaco, etc.

2.1 CONCEITOS E HISTÓRICO

O marco inicial do sistema de Vigilância Sanitária no Brasil pode ser fixado na publicação da Lei nº 6.360, 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 (Lei nº 6.360/1976).

Segundo Correia (2010), esta nova visão de Vigilância Sanitária, como sendo um conjunto de ações capazes de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde, seguida da criação da ANVISA em 1999 (Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999) e da Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999), consolida o trinômio eficácia, segurança e qualidade para o registro de medicamentos. Este conceito, implementado desde o Decreto nº 8.077, de 15 de agosto de 2013, vem ganhando ainda mais destaque e importância.

Em 2002 a ANVISA publicou a Resolução (RE) nº 477, de 19 de março de 2002, introduzindo o conceito de acompanhamento da “vida” do medicamento após a publicação do registro. Este acompanhamento recebeu o título de pós-registro e significa que a indústria farmacêutica está obrigada a informar à ANVISA todas e quaisquer alterações desse registro.

O auge da regulamentação de registro e pós-registro de medicamentos ocorreu no ano de 2003 com a reforma do arcabouço jurídico. Neste ano foram publicados novos regulamentos para várias categorias de medicamentos tais como medicamentos específicos, medicamentos fitoterápicos, medicamentos novos, medicamentos similares, medicamentos genéricos e medicamentos homeopáticos. Estas RDC's estão apresentadas no Quadro 01 – Relação de RDC's para registro e pós-registro de medicamentos.

Quadro 01 – RDC's e RE's publicadas em 2003

Data de Publicação	Número	Título
29 de maio de 2003	RDC nº 139	Dispõe sobre o registro e a isenção de registro de medicamentos homeopáticos industrializados
29 de maio de 2003	RDC nº 137	Dispõe sobre informações/advertências contidas nas bulas e embalagens
29 de maio de 2003	RDC nº 136	Dispõe sobre o registro de medicamento novo
29 de maio de 2003	RDC nº 135	Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos
29 de maio de 2003	RDC nº 134	Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados
29 de maio de 2003	RDC nº 133	Dispõe sobre o registro de medicamento similar
29 de maio de 2003	RDC nº 132	Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos
29 de maio de 2003	RE nº 893	Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos

Fonte: ANVISA - Elaboração pela autora

Em 2009 a ANVISA publicou a RDC nº 48/2009 sobre alterações para o pós-registro de medicamentos. Essa RDC substituiu a RE nº 893/2003, e está vigente até a presente data. Vale informar que a RE nº 477/2002 foi substituída pela RE nº 893/2003.

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). Vale ressaltar que, antes desta RDC, 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.

Outro documento importante, implantado pela RDC nº 48/2009, é o Histórico de Mudanças de Produto (HMP). Este histórico é 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.

A vantagem da desburocratização implantada com o HMP é verificada através da própria ANVISA (ANVISA, 2010) quando avalia que 1500 petições/mês não foram peticionadas fisicamente, possibilitando comodidade ao setor regulado e agilidade de acesso às informações enviadas pela ANVISA.

2.2 ANVISA

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 (Lei nº 9.782/1999).

Além da atribuição regulatória, a ANVISA também é responsável pela coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), de forma integrada com outros órgãos públicos relacionados direta ou indiretamente ao setor de saúde.

Na estrutura da Administração Pública Federal, a ANVISA encontra-se vinculada ao Ministério da Saúde e integra o Sistema Único de Saúde (SUS), absorvendo seus princípios e diretrizes.

Dentre as competências da ANVISA, previstas na Lei nº 9.782/1999, que envolvem a indústria farmacêutica estão:

- 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.

2.2.1 GGMED – Gerência-Geral de Medicamentos

Como previsto no Art. 7º - IX, da Lei nº 9.782/1999, é de competência da ANVISA conceder os registros de produtos, e, entre estes produtos, estão os medicamentos. 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.

Dentre as competências da GGMED pode-se destacar 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 (ANVISA, 2014).

2.3 PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Devido a própria dinâmica do mercado farmacêutico, por razões econômicas ou pelo surgimento de novas informações sobre a segurança e/ou eficácia do medicamento, bem como pelo avanço tecnológico, pode ser necessário que uma empresa farmacêutica realize alterações e atualizações das informações apresentadas à ANVISA, na documentação do registro de medicamento. Obrigatoriamente, a empresa farmacêutica deve solicitar permissão para implementar ou informar tais modificações pós-registro em seu produto farmacêutico.

Essas alterações pós-registro incluem, entre outras, alterações ou inclusões de novos locais de fabricação, alterações de excipientes, alterações de embalagem e rotulagem, alterações de texto de bula, de prazos de validade e de cuidados de conservação de medicamentos já comercializados no mercado brasileiro.

Estas citadas alterações de pós-registro são reguladas por REs e por RDCs específicas, que passam por revisões e atualizações. A seguir estão apresentadas estas resoluções.

2.3.1 RE nº 477/2002

A norma inicial de regulamentação do pós-registro foi a RE nº 477/2002, 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. Por ser a primeira norma, exigia da indústria farmacêutica e dos profissionais envolvidos todo um processo de aprendizado das etapas, da documentação e das atividades envolvidas no processo de pós-registro.

2.3.2 RE nº 893/2003

A RE nº 893/2003, publicada com o título de “Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos”, substituiu a RE nº 477/2002. O objetivo foi atualização do processo de pós-registro, incrementando outros tipos de alterações não previstas na RE nº 477/2002, publicada no ano anterior.

As alterações pós-registro formavam a maior demanda das indústrias farmacêuticas junto à GGMed. Este grande número de solicitações determinou a revisão desta RE, revisão esta iniciada em 2006. Segundo Soares (2006) essa Resolução estabelecia o cumprimento de alguns requerimentos por parte da indústria farmacêutica que já não atendia à dinâmica atual de produção de medicamentos no Brasil. Apenas para citar um exemplo, um assunto de pós-registro como alterações no prazo de validade de um medicamento podia levar até um ano e meio para ser respondido (Soares, 2006).

Para a análise pela GGMed era necessário que a empresa protocolasse uma extensa lista de documentos, além de aguardar pela análise e publicação do parecer técnico, por tempo indeterminado. Ainda segundo Soares (2006), por ocasião da análise, mesmo de um único assunto de pós-registro, o técnico poderia solicitar não apenas a documentação referente ao assunto objeto da análise, mas também todo o processo, na maioria das vezes com dezenas de volumes de documentos, arquivados na própria ANVISA.

Segundo Soares (2006), essa dinâmica do processo de alterações pós-registro ficou cada vez mais morosa e defasada. A revisão da RE nº 893/2003 foi

além de uma simples atualização, na realidade, tornou-se a busca de nova maneira de abordagem, em novos fluxos e prazos sempre à luz da avaliação dos riscos à saúde da população brasileira, de forma a garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis para a população. A revisão foi consolidada através da RDC nº 48/2009.

2.3.3 RDC nº 48/2009

Com o propósito de acompanhar as evoluções tecnológicas e dinamizar os processos de pós-registro de medicamentos a ANVISA publicou, em 2009, uma nova resolução sobre o pós-registro de medicamentos. Desta vez esta resolução veio na forma de uma Resolução da Diretoria Colegiada, ressaltando a questão do pós-registro.

A RDC nº 48/2009 é um Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para os procedimentos de alteração, inclusão, suspensão, reativação e cancelamento pós-registro de medicamentos.

Esta RDC é aplicada aos medicamentos específicos, aos medicamentos genéricos, aos medicamentos novos e aos medicamentos similares já registrados (ANVISA, 2009).

Apesar do grande campo de aplicação, a RDC nº 48/2009 não é aplicável aos produtos biológicos, aos medicamentos isentos de prescrição, aos medicamentos homeopáticos ou aos medicamentos fitoterápicos porque essas classes possuem normas específicas, por exemplo, para os produtos biológicos: as alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos estão previstas na RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011; e para os medicamentos fitoterápicos: o guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de Fitoterápicos está publicado na RDC nº 38, de 18 de junho de 2014.

O Quadro 02 apresenta as alterações determinadas pela RDC nº 48/2009 a serem documentadas pelas indústrias farmacêuticas.

Quadro 02 - Alterações determinadas pela RDC nº 48/2009

	MUDANÇA	SUBITEM RELACIONADO
Capítulo III	Mudanças relacionadas ao local de fabricação	Alteração ou Inclusão de local de embalagem secundária
		Alteração ou Inclusão de local de embalagem primária
		Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional
		Alteração ou Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação modificada
Capítulo IV	Mudanças relacionadas ao processo de produção	Alteração ou inclusão menor do processo de produção
		Alteração ou inclusão moderada do processo de produção
		Alteração ou inclusão maior do processo de produção
Capítulo V	Mudanças relacionadas ao equipamento	Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária
		Alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento
		Alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho ou princípio de funcionamento
Capítulo VI	Mudanças relacionadas ao tamanho do lote	Inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes
		Da inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes
Capítulo VII	Mudanças relacionadas aos excipientes	Inclusão de nova apresentação por alteração de sabor
		Alteração menor de excipiente
		Alteração moderada de excipiente
		Alteração maior de excipiente
Capítulo VIII	Mudanças relacionadas à atualização de especificações e métodos analíticos do produto acabado	Adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação
		Atualização de especificações e métodos analíticos
Capítulo IX	Mudanças relacionadas ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação	Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação
		Redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação
		Ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação
Capítulo X	Inclusão de nova apresentação comercial	Inclusão de nova apresentação comercial
		Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril

Quadro 02 - Alterações determinadas pela RDC nº 48/2009 (Continuação)

Capítulo XI	Inclusão de novo acondicionamento	Inclusão de novo acondicionamento
Capítulo XII	Mudanças relacionadas ao fármaco	Alteração ou inclusão da rota de síntese do fármaco
		Alteração ou inclusão de local de fabricação do fármaco
Capítulo XIII	Mudanças relacionadas à posologia	Alteração de posologia
		Alteração de posologia para medicamentos específicos
Capítulo XIV	Ampliação de uso	Ampliação de uso
		Ampliação de uso para medicamentos específicos
Capítulo XV	Inclusão de nova via de administração	Inclusão de nova via de administração no país
		Inclusão de nova via de administração já registrada no país
		Inclusão de nova via de administração para medicamentos específicos
Capítulo XVI	Inclusão de indicação terapêutica	Inclusão de indicação terapêutica nova no país
		Inclusão de indicação terapêutica para medicamentos específicos
Capítulo XVII	Inclusão de nova concentração	Inclusão de nova concentração no país
		Inclusão de nova concentração já registrada no país
		Inclusão de nova concentração para medicamentos específicos
Capítulo XVIII	Inclusão de nova forma farmacêutica	Inclusão de nova forma farmacêutica no país
		Inclusão de nova forma farmacêutica já registrada no país
		Inclusão de nova forma farmacêutica para medicamentos específicos
Capítulo XX	Mudanças relacionadas à rotulagem	Mudanças relacionadas à rotulagem
Capítulo XXI	Mudanças relacionadas ao nome comercial	Mudanças relacionadas ao nome comercial

Quadro 02 - Alterações determinadas pela RDC nº 48/2009 (Continuação)

Capítulo XXII	Suspensão temporária de fabricação	Suspensão temporária de fabricação
Capítulo XXIII	Reativação da fabricação de medicamento	Reativação da fabricação de medicamento
Capítulo XXIV	Cancelamento do registro	Cancelamento de registro da apresentação do medicamento
		Cancelamento de registro do medicamento
Capítulo XXV	Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto	Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto

Fonte: RDC nº 48/2009 / ANVISA - Elaboração pela autora

O Quadro 03 apresenta os anexos da RDC nº 48/2009, que relacionam os documentos obrigatórios a serem apresentados à GGMed/ANVISA.

Quadro 03 - Anexos da RDC nº 48/2009

	ANEXO I	Justificativa de Solicitação
I	ANEXO II	Anexo de Excipientes
II	ANEXO III	Histórico de Mudança do Produto
V	ANEXO IV	Relatório de Produção
	ANEXO V	Quadro Comparativo
I	ANEXO VI	Relatórios de Estabilidade
II	ANEXO VII	Materiais de Acondicionamento

Fonte: RDC nº 48/2009 / ANVISA - Elaboração pela autora

2.4 INOVAÇÕES – RDC nº 48/2009

A RDC nº 48/2009 introduziu algumas novidades. Entre tais novidades podem ser citadas:

- o conceito de mudanças múltiplas paralelas: são aquelas que ocorrem conjuntamente, são diretamente relacionadas, estando vinculadas a um mesmo objeto (uma ou mais apresentações do produto) (ANVISA, 2014). Segundo este conceito, a empresa deverá protocolizar cada mudança individual, apresentando documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição, suprimindo documentações repetidas. Nesse caso, o peticionamento deve ser referente a cada assunto, com recolhimento de taxas separadas. São criados expedientes para cada uma das solicitações, mas a análise é conjunta. Na Figura 01 está apresentado um exemplo de mudanças múltiplas paralelas.

H	Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)					
01	1	0	2	0	4	GENÉRICO - Alteração moderada de excipiente
02	1	0	1	7	6	GENÉRICO - Alteração maior do processo de produção

Figura 01 - Exemplo de petição de mudanças múltiplas paralelas

Fonte: Respostas para os questionamentos da RDC nº 48/2009 (out/2009) / ANVISA - Elaboração pela autora

- o conceito de mudanças múltiplas concomitantes surge em decorrência de uma alteração principal. Nesse caso, o peticionamento deve ser referente à alteração principal. Para este peticionamento são obrigatórios o documento Formulário de Petição 2, o pagamento da taxa específica, a Motivação da Mudança (Anexo I da RDC nº 48/2009). As únicas mudanças consideradas como concomitantes são aquelas já explícitas na RDC nº 48/2009. Por exemplo, de acordo com o Art. 23 dessa RDC, para o assunto alteração de local de embalagem primária é permitida a inclusão ou alteração concomitante de equipamentos da linha de

embalagem primária (ANVISA, 2014). Na Figura 02 está apresentado um exemplo de mudanças múltiplas concomitantes.

H	Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)					
01	1	0	1	3	8	GENÉRICO - Alteração de local de embalagem primária

Figura 02 - Exemplo de petição de Mudanças Múltiplas Concomitantes

Fonte: Respostas aos questionamentos da RDC nº 48/2009(out/2009) / ANVISA - Elaboração pela autora

- os assuntos cuja implementação é imediata, mediante protocolo da petição ou anotação no Histórico de Mudanças do Produto encontram-se descritos no Quadro 04:

Quadro 04 - Assuntos de implementação imediata mediante protocolo da petição ou anotação HMP

I. Alteração ou inclusão de local de embalagem secundária (Capítulo III – RDC nº 48/2009)
II. Alteração ou inclusão de local de embalagem primária (Capítulo III – RDC nº 48/2009)
III. Alteração menor do processo de produção (Capítulo IV – RDC nº 48/2009)
IV. Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária (Capítulo V – RDC nº 48/2009)
V. Alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento (Capítulo V – RDC nº 48/2009)
VI. Inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes (Capítulo VI – RDC nº 48/2009)
VII. Alteração menor de excipiente (Capítulo VII – RDC nº 48/2009)
VIII. Adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação (Capítulo VIII – RDC nº 48/2009)
IX. Exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto (Capítulo XXV – RDC nº 48/2009)
X. Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação (Capítulo IX – RDC nº 48/2009)

Fonte: RDC nº 48/2009 / ANVISA - Elaboração pela autora

Essas alterações que não requerem parecer favorável prévio para implementação podem ser consideradas de baixo risco sanitário.

Vale ressaltar que a implementação imediata das adequações, alterações, exclusões, inclusões ou reduções relacionadas anteriormente não impede a análise, pela ANVISA, a qualquer tempo, da documentação exigida, quando as alterações solicitadas poderão ser deferidas ou indeferidas.

2.4.1 Documentação necessária para atendimento à RDC nº 48/2009

Todas as petições de alterações, inclusões, suspensões, reativações, e cancelamentos pós-registro que necessitem de protocolização deverão estar acompanhadas dos seguintes documentos:

I. Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

II. Formulários de Petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;

III. Justificativa da solicitação contemplando a descrição detalhada e o racional da proposta, conforme Anexo I apresentado na RDC nº48/2009.

Nos casos da ANVISA solicitar o relatório de estudo de estabilidade, a indústria farmacêutica poderá apresentar o estudo de estabilidade acelerado, obrigatoriamente acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou estudo de estabilidade de longa duração concluído.

Nos casos da ANVISA exigir protocolo ou relatório de estudo de estabilidade, os dados do estudo de estabilidade gerados após o peticionamento deverão ser incluídos no Histórico de Mudanças do Produto pela indústria farmacêutica.

Os resultados que estiverem fora de especificação do estudo de estabilidade de longa duração em andamento devem ser informados imediatamente à ANVISA e, posteriormente à conclusão da investigação, deverá ser enviada proposta de ação corretiva pela indústria farmacêutica.

Nos casos em que a solicitação pós-registro se referir a mais de uma concentração de uma mesma forma farmacêutica, a mesma deverá ser protocolizada com relatório de estabilidade, relatório de produção e laudo de controle de qualidade referente à maior e à menor concentração.

Segundo a RDC nº 48/2009, para a categoria de medicamentos específicos, não será necessário o envio dos documentos citados a seguir:

- I. Relatórios técnicos de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência;
- II. Relatório de perfil de dissolução comparativo.

2.4.2 HMP

Dentre as novidades da resolução vigente, a mais marcante foi o surgimento do documento nomeado Histórico de Mudanças do Produto (HMP), apresentado como Anexo III da RDC nº 48/2009.

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.

O HMP pode 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.

O HMP possibilitou ao setor produtivo a rápida implementação de alterações de baixo risco sanitário. Anualmente, a indústria farmacêutica deve apresentar à ANVISA as provas e os testes necessários para a avaliação das implementações de mudanças. O HMP contém, em seu Anexo III, todos os documentos necessários para alterações que não necessitam de protocolo e aprovação prévia. Ainda, conterá o estudo de estabilidade de longa duração quando em andamento ou concluído (quando na solicitação pós-registro for requerida a apresentação de protocolo de estabilidade ou estudo de estabilidade acelerado).

Os procedimentos relacionados à protocolização do HMP foram dispostos pela Instrução Normativa (IN) nº 11/2009.

Essa Instrução também definiu o prazo de análise das petições de alteração e, em caso de indeferimento, o prazo concedido à indústria farmacêutica para restabelecimento da condição anterior.

Alguns exemplos estão apresentados no Quadro 05 – Petições e prazos estabelecidos pela IN nº11/2009.

Quadro 05- Petições e prazos estabelecidos pela IN nº11/2009:

Assunto Indeferido	Prazo de análise Pela ANVISA	Prazo para Indústria Farmacêutica restabelecer as condições anteriores
Alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária	Não determinado	30 dias
Demais assuntos	Não determinado	Imediatamente

Fonte: IN nº 11/2009 – Elaboração pela autora

Ainda segundo a IN nº 11/2009, não havendo manifestação contrária da ANVISA no prazo de 60 dias, após a data da protocolização da petição, a alteração ou inclusão de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional ou medicamentos de liberação modificada que não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, ou resultar na alteração menor de processo produtivo, ou resultar na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento poderá ser implantada.

Entre outros quesitos, a IN nº 11/2009, estabelece que:

- o histórico de mudanças do produto deverá ser protocolizado na ANVISA anualmente, no mês do vencimento do registro, e poderá ser objeto de auditoria;
- Nos casos em que a alteração de local de fabricação para medicamentos de liberação convencional e medicamentos de liberação modificada, envolver alteração menor do processo produtivo ou alteração do equipamento de desenho misturador V ou *Bin* ou vice-versa, o “Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado” poderá ser substituído pelos protocolos de estudos de estabilidade referente aos 3 (três) lotes iniciais, desde que a empresa peticione concomitantemente resultados de estudos de acompanhamento ou de longa duração realizados para referido produto no local de fabricação anterior.

2.4.3 Assuntos de implementação imediata, mediante protocolo da petição ou anotação no HMP

A partir do seu Capítulo III, a RDC nº 48/2009 define as modificações a serem realizadas e as respectivas exigências.

Para este estudo foram selecionados os capítulos da RDC nº48/2009 que definem assuntos de implementação imediata, mediante protocolo da petição ou anotação no HMP para serem detalhados. Essa seleção foi baseada na intenção de destacar e demonstrar a rápida implementação de alterações de baixo risco sanitário. Em alguns desses capítulos citados também estão definidas alterações classificadas como moderadas e como maiores que requerem parecer favorável da ANVISA para implementação, que não serão detalhadas no presente trabalho, considerando que o foco do mesmo está relacionado ao HMP.

2.5 ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA E PRIMÁRIA (CAPÍTULO III – RDC Nº 48/2009)

As seções I e II do Capítulo III da RDC nº 48/2009 descrevem os procedimentos que a empresa deve seguir nos casos de alterações ou inclusões de local de embalagem secundária e primária.

Uma vez que os estudos de estabilidade para garantir a validade do produto são realizados em embalagem primária, como previsto na RE nº 01, de 29 de julho de 2005, é axiomática a importância da rastreabilidade do local de embalagem primária de um medicamento.

O Quadro 06 fornece a classificação das alterações ou inclusões relacionadas ao local de embalagem, o momento em que podem ser implantadas e se há possibilidade de mudança concomitante à proposta.

Quadro 06 - Classificação das alterações ou inclusões relacionadas ao local de embalagem

Classificação das mudanças relacionadas ao Local de Embalagem	Prazo para implementação	Mudança concomitante
(1) Alteração ou inclusão de local da linha de embalagem secundária.	Imediata, após a data de protocolização da petição.	É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.
(2) Alteração ou inclusão do local da linha embalagem primária.	Imediata, após a data de protocolização da petição.	É permitida a inclusão ou alteração concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária.

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

As disposições descritas anteriormente não se aplicam aos medicamentos estéreis.

A seguir, o Quadro 07 ilustra os documentos para acompanhar as petições das alterações de embalagem:

Quadro 07 - Documentos para acompanhar as petições das alterações de embalagem

Documentação necessária	Classificação das mudanças relacionadas ao Local de Embalagem	
	(1)	(2)
Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido	Obrigatório	Obrigatório
Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou Relatório de estudo de estabilidade referente a um lote	Não Aplicável	Obrigatório

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

2.6 ALTERAÇÃO DE PROCESSO DE PRODUÇÃO (CAPÍTULO IV – RDC Nº 48/2009)

O Capítulo IV da RDC nº48/2009 trouxe a classificação de cada mudança relacionada ao processo de produção e suas respectivas particularidades.

Esse capítulo possibilitou a implementação imediata, não necessitando de protocolização e de análise prévia pela ANVISA, para alteração menor de processo de produção.

Esse tipo de alteração distingue-se da alteração ou inclusão moderada e da alteração ou inclusão maior do processo de produção, pois se tratam de ajustes de menor impacto no processo produtivo relacionado à alteração de parâmetros de etapas do processo, tais como velocidade, temperatura, tempo e ordem de adição dos componentes da fórmula.

A requisição para tal implementação imediata é a anexação da documentação descrita no Quadro 08 ao Histórico de Mudanças do Produto.

Quadro 08 - Documentos necessários para alterações ou inclusões menores do processo de produção.

I.	Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido
II.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V
III.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote
IV.	Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável
V.	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

2.7 ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE EQUIPAMENTO (CAPÍTULO V – RDC Nº 48/2009)

Esse Capítulo possibilitou a implementação imediata, não necessitando de protocolização e de análise prévia pela ANVISA, de duas mudanças relacionadas ao equipamento conforme descrito no Quadro 09.

Quadro 09 - Classificação das mudanças relacionadas ao equipamento e seus requisitos

Classificação das mudanças relacionadas ao equipamento	Requisito para a efetivação da alteração
Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária	A referida mudança deverá ser registrada no Histórico de Mudanças do Produto
Alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento (excetuando os equipamentos da linha de embalagem)	É exigido que a documentação descrita no Quadro 10 seja anexada ao Histórico de Mudanças do Produto

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

Quadro 10 - Documentos necessários para alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento (excetuando os equipamentos da linha de embalagem)

I.	Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da ANVISA
II.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V
III.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote
IV.	Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável <u>Observação:</u> Quando se tratar de inclusão de equipamento com mesma capacidade, sistema de automatização e processo produtivo é dispensada a sua apresentação.
V.	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote. <u>Observação:</u> Quando se tratar de inclusão de equipamento com mesma capacidade, sistema de automatização e processo produtivo é dispensada a sua apresentação.

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

Para a alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento (excetuando os equipamentos da linha de embalagem) é permitida a variação da capacidade, a automatização do equipamento ou alteração menor do processo de produção concomitantemente.

Exemplos de automatização de equipamento:

Exemplo 1: Alteração de peneira manual para peneira automática.

Exemplo 2: Compressoras de diferentes subclasses: alimentação por auxílio mecânico, alimentação por gravidade ou alimentação por auxílio manual. A diferença

entre as mesmas formas de alimentação pode ser considerada uma automatização de equipamento.

2.8 MUDANÇAS RELACIONADAS AO TAMANHO DE LOTE (CAPÍTULO VI – RDC Nº 48/2009)

O Capítulo VI da RDC nº 48/2009 trata das mudanças relacionadas ao tamanho de lote. Este capítulo trouxe inovações do ponto de vista da segurança nas alterações relacionadas a este tópico.

O Quadro 11 descreve a classificação das alterações relacionadas ao tamanho de lote.

Quadro 11 - Classificação das alterações relacionadas ao tamanho de lote

Tipo de alteração relacionada ao tamanho de lote	Descrição da alteração relacionada ao tamanho de lote
Inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes	Refere-se à inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote ¹ Não se aplica aos medicamentos de concentração inferior a 0,99 mg por unidade posológica, exceto para soluções perfeitas.
Inclusão de tamanho do lote superior a 10 vezes	Refere-se à inclusão de tamanho de lote superior a 10 vezes o tamanho do lote piloto/biolote. Aplica-se a qualquer inclusão de tamanho de lote para medicamentos de concentração inferior a 0,99 mg por unidade posológica, exceto para soluções perfeitas.

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

A inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes pode ser implementada imediatamente não necessitando de protocolização e análise prévia da ANVISA. Esta alteração é permitida, concomitantemente, com a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

¹ Lote em escala piloto é um lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial ANVISA (2009).

Para tal implementação imediata é exigido que a documentação descrita no Quadro 12 seja anexada ao Histórico de Mudanças do Produto.

Quadro 12 - Documentos necessários para alterações no tamanho de lote

I.	Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da ANVISA
II.	Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "d" do Anexo V
III.	Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 (um) lote
IV.	Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável
V.	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao 1º lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

2.9 MUDANÇAS RELACIONADAS AOS EXCIPIENTES (CAPÍTULO VII – RDC Nº 48/2009)

O Capítulo VII da RDC nº48/2009 refere-se às mudanças quantitativas e qualitativas do(s) excipiente(s) da formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável.

Há possibilidade da implementação imediata da alteração menor de excipiente após protocolização da petição, porém esclarece a necessidade do parecer favorável da ANVISA em relações às alterações moderadas e maiores de excipientes.

A alteração menor de excipiente refere-se à redução ou exclusão de corante, edulcorante, flavorizante ou aromatizante e às alterações quantitativas que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de Excipientes – Anexo II.

A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deve ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação.

O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada.

A alteração quantitativa de solvente, evaporado durante o processo produtivo, é considerada alteração menor de excipiente.

Exemplo: diminuição de 0,5% (p/p) de álcool anidro em relação ao total da formulação.

A documentação necessária para a petição de protocolização de alteração menor de excipiente encontra-se descrita no Quadro 13.

Quadro 13 - Documentos necessários para alteração menor de excipiente

I. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou protocolo solicitando a inspeção da ANVISA
II. Relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "a" e "b" do Anexo V
III. Laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado referente a 1 lote
IV. Relatório de perfil de dissolução comparativo entre a condição anteriormente registrada e a nova condição, quando aplicável
V. Relatório de validação do novo método analítico do produto acabado Observação: Quando se tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor, sabor ou odor será dispensada a sua apresentação
VI. Protocolo de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado
VII. Relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante
Para produtos semi-sólidos e líquidos, excetuando-se as soluções perfeitas, aplicam-se além da documentação já mencionada acima a necessidade de:
I. Apresentar resultados comparativos entre distribuição do tamanho de partícula/gotícula da condição anteriormente registrada e da nova condição
II. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da distribuição do tamanho de partícula/gotícula
III. Apresentar resultados comparativos entre a taxa de permeação cutânea da condição anteriormente registrada e da nova condição
IV. Incluir discussão relativa ao impacto de eventuais alterações da taxa de permeação cutânea.

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

2.10 MUDANÇAS RELACIONADAS À ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO PRODUTO ACABADO (CAPÍTULO VIII – RDC Nº 48/2009)

O Capítulo VIII da RDC Nº 48/2009 trouxe uma inovação para a regulamentação ao tratar das mudanças relacionadas à atualização de especificações e métodos analíticos do produto acabado, itens não mencionados na RE nº 893/2003.

Esse capítulo descreve a viabilidade de alteração imediata, não necessitando de protocolização e análise prévia pela ANVISA, quando a alteração referir-se à mudança da faixa de especificação e à atualização, inclusão ou substituição do método analítico para fins de adequação a compêndio oficial, ou ainda a qualquer estreitamento de faixa de especificação.

Para tal implementação imediata é necessária a descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência, juntamente com o anexo I (justificativa de solicitação).

Essa documentação exigida deverá ser anexada ao Histórico de Mudanças do Produto.

A disposição que trata dessa alteração não é aplicável à atualização/inclusão/substituição de método analítico referente aos produtos de degradação e ao método biológico de quantificação de teor.

A RDC nº48/2009 prevê situações apenas para produto acabado, porém as mudanças de especificação e metodologia de estabilidade, das substâncias ativas, dos excipientes, de material de embalagem e de controle em processo devem ser incluídas no HMP, como itens informativos.

Embora a norma não contemple provas de qualidade para tais mudanças, a empresa deve realizar avaliação de qualidade pertinente à mudança.

2.11 EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO (CAPÍTULO XXV – RDC Nº 48/2009)

O Capítulo XXV dispõe da exclusão de local de fabricação do fármaco ou local de embalagem primária ou local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto.

Essas petições devem ser acompanhadas da lista dos locais que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico do detentor do registro.

Estas alterações podem ser implantadas imediatamente após a protocolização da petição.

2.12 MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO (CAPÍTULO IX – RDC Nº 48/2009)

O capítulo IX trata dos requisitos para alteração de prazo de validade de uma forma associada aos cuidados de conservação e não separadamente como era previsto na RE nº 893/2003.

As mudanças relacionadas a prazo de validade podem ser classificadas conforme descrito no Quadro 14.

Quadro 14 - Classificação das mudanças relacionadas a prazo de validade

Classificação das mudanças relacionadas a prazo de validade	Prazo para implementação
(1) Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	Implementação imediata após a protocolização da petição, não necessitando de análise prévia pela ANVISA
(2) Redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação	Implementação somente após a análise e a conclusão favorável da ANVISA
(3) Ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação	Implementação somente após a análise e a conclusão favorável da ANVISA

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

Os documentos que devem acompanhar as petições dessas alterações estão descritos no Quadro 15.

Quadro 15 - Documentos requeridos nas petições das alterações de prazo de validade

Documentação necessária	Classificação das mudanças relacionadas ao Prazo de validade ou aos cuidados de conservação		
	(1)	(2)	(3)
Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote de longa duração ou acompanhamento	Obrigatório	Não Aplicável	Não Aplicável
Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes	Não Aplicável	Obrigatório	Obrigatório

Fonte: RDC nº 48/2009 – Elaboração pela autora

Ou seja, mantendo-se os cuidados de conservação, o detentor do registro de um medicamento (específico, genérico, novo ou similar) pode reduzir o prazo de validade imediatamente se protocolar a alteração juntamente à ANVISA com a apresentação de relatório de estudo de estabilidade referente a (um) lote de longa duração ou de acompanhamento.

2.13 EVOLUÇÃO DAS NORMAS

O processo de pós-registro de medicamentos no Brasil seguia um modelo de atualização com dinâmica limitada até a RDC nº 48/2009. Segundo Soares (2006) foi introduzida uma nova metodologia, segundo a qual as alterações passaram a ser avaliadas e implementadas de acordo com o “risco sanitário”. Diante deste contexto os novos procedimentos de pós-registro, introduzidos pela RDC nº 48/2009, inovaram em permitir que as alterações de menor impacto sanitário na produção de um medicamento requeiram documentações e testes farmacotécnicos diferenciados das alterações de grande impacto sanitário, podendo ser implementadas imediatamente. E, ainda mais, trouxe a descrição pormenorizada das alterações, permitindo que as empresas classifiquem suas alterações. O processo tornou-se mais seguro e ágil tanto para empresa quanto para o órgão fiscalizador.

No que diz respeito aos riscos sanitários, quando a empresa detectava que o seu produto não atendia ao prazo de validade registrado, solicitava que a ANVISA autorizasse a redução desse prazo. Antes da Instrução Normativa nº 10, de 21 de

agosto de 2007, tanto a extensão quanto a redução no prazo de validade eram protocoladas no mesmo assunto - Alteração no Prazo de Validade - e aguardavam a análise por até um ano e meio, segundo Soares (2006). Com a agravante para o caso da necessidade de redução do prazo de validade, tendo em vista que, enquanto não havia a manifestação da ANVISA, os medicamentos continuavam sendo disponibilizados nas farmácias, drogarias e hospitais com um prazo de validade maior do que aquele tecnicamente sustentável, podendo comprometer a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Com a implementação das Instruções Normativas de pós – registro (Instrução Normativa nº 01, de 21 de março de 2007 e Instrução Normativa nº 10, de 21 de agosto de 2007), a redução do prazo de validade passou a ser imediata (Soares, 2006).

3 CONCLUSÃO

O Brasil possuía uma legislação morosa e deficiente que tornava lento e burocrático o processo de pós-registro de medicamentos até 2009. A inexistência de uma dinâmica moderna de procedimentos trazia prejuízos à indústria farmacêutica, ao consumidor e à própria ANVISA, pois dificultava a eficiência na regulação e fiscalização do pós-registro de medicamentos devido ao grande número de petições a serem avaliadas. Este ano ficou marcado pela publicação da RDC nº 48, versando sobre o pós-registro de medicamentos.

Dentre as inovações dessa resolução ainda vigente, a mais marcante foi o surgimento do HMP que possibilita uma atualização anual à ANVISA sobre as alterações ocorridas na produção de um medicamento assim como a viabilização de implementação de modificações menores, imediatamente, flexibilizando melhorias em processos e viabilizando a manutenção de medicamentos de qualidade disponíveis aos pacientes.

Conforme Soares (2006), a otimização da avaliação dos processos pós-registro na ANVISA, com a entrada em vigor da RDC nº 48/2009, colocou o Brasil em patamar de competitividade no contexto internacional de vigilância sanitária, devido ao avanço na direção da harmonização e do aprimoramento das normas regulatórias.

Os procedimentos inovadores implementados trouxeram a desburocratização, a celeridade e previsibilidade dos procedimentos regulatórios referentes às modificações pós-registro.

Apesar de todos os benefícios que a RDC nº 48/2009 trouxe, não há um detalhamento de algumas definições como, por exemplo, de “equipamentos com mesmo desenho e princípio de funcionamento” e “equipamento com diferente desenho ou princípio de funcionamento”. Para tal definição é necessário a consulta de guias internacionais como SUPAC do FDA.

A RDC nº 48/2009 encontra-se em revisão através da consulta pública nº 18, de 10 de março de 2015.

4 REFERÊNCIAS

Brasil. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada n. 48, de 06 outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. **Diário oficial da União**. Brasília, 06 outubro de 2009. [citado em 5 mar 2014]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=12/08/2010&jornal=1&pagina=36&totalArquivos=76>

ANVISA. **Esclarecimento sobre o pós-registro de medicamentos**. 2009. Disponível em:

<<http://portal.ANVISA.gov.br/wps/content/ANVISA+Portal/ANVISA/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Posregistro+de+Medicamentos/RDC+n+48+09+Esclarecimentos+sobre+o+Pos+Registro>>. Acesso em: 22 maio 2014

Brasil. Decreto n. 3.029, de 16 de abril de 1999. Aprova o Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 16 de abril de 1999. [citado em 5 mar 2014]. Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/legis/consolidada/decreto_3029_99.pdf

Brasil. Lei n. 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 26 de janeiro de 1999. [citado em 5 mar 2014].

Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/legis/consolidada/lei_9782_99.pdf

Brasil. Lei n. 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 24 de setembro de 1976. [citado em 5 mar 2014].

Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm

Brasil. Decreto n. 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 15 de agosto de 2013. [citado em 5 mar 2014]. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm

Brasil. ANVISA. Resolução Específica RE n. 477, de 19 de março de 2002. Dispõe sobre o "Guia para Realização de Alterações e Inclusões Pós-Registro de Medicamentos". **Diário Oficial da União**. Brasília, 19 de março de 2002. [citado em 5 mar 2014].

Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/legis/resol/2003/re/477_02re.htm

Brasil. ANVISA. Resolução Específica RE n. 893, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos". **Diário Oficial da União**. Brasília, 29 de maio de 2003. [citado em 5 mar 2014]. Disponível em:

http://www.ANVISA.gov.br/legis/resol/2003/re/893_03re.htm

Brasil. ANVISA. Instrução Normativa IN 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, IN nº 11, de 6 de outubro de 2009. **Diário Oficial da União**. Brasília, 6 de outubro de 2009. [citado em 5 mar 2014]. Disponível em:

http://www.ANVISA.gov.br/legis/resol/2003/in/11_09in.htm

Brasil. ANVISA. Consulta pública nº 22, de 25 de junho de 2013. Fixa o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de normas para modificações pós-registro de insumos farmacêuticos ativos sintéticos registrados no Brasil utilizados na produção e/ou comercialização de medicamentos

no território nacional, **Diário oficial da União**. Brasília, 25 de junho de 2013. [citado em 1 mar 2014].

Disponível em: http://www.ANVISA.gov.br/legis/resol/2003/cp/22_13cp.htm.

CORREIA, Léa. **Registro e Pós Registro de Medicamentos**. 2010. Diretoria da ABF Professora de Pós Graduação no ICTQ. Disponível em: <<http://ictq.com.br/portal/colunas-materias/60>>. Acesso em: 01 mar 2014.

HERBERT, Simone. **Registro e pós-registro de medicamentos**. 2010.

Disponível em <<http://ictq.com.br/portal/colunas-materias/registro-e-pos-registro-de-medicamentos-81>>. Acesso em: 01 mar 2014

SOARES, Mônica da Luz Carvalho et al. **Revisão dos Procedimentos de Pós-Registro de Medicamentos**. 2006. Concurso Inovação na Gestão Pública Federal.

Disponível em:

<http://inovacao.enap.gov.br/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=284>. Acesso em: 13 mar 2014

Brasil. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 38, de 18 de junho de 2014. Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 18 de junho de 2014. [citado em 6 set 2014].

Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ANVISA/2014/rdc0038_18_06_2014.pdf

Brasil. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 49, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, 20 de setembro de 2011. [citado em 6 set 2014].

Disponível em:

<http://portal.ANVISA.gov.br/wps/wcm/connect/2ec9b3004ff7e88797fcf76d6e8afaaa/RDC+N%C2%BA+49,+DE+20+DE+SETEMBRO+DE+2011.pdf?MOD=AJPERES>

Brasil. ANVISA. **Resolução Específica RE** n. 1, de 29 de julho de 2005. Dispõe sobre "Guia para a realização de estudos de estabilidade". [citado em 6 set 2014].

Disponível em:

http://www.ANVISA.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf

Brasil. ANVISA. Consulta pública nº 18, de 10 de março de 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. **Diário oficial da União**. Brasília, 11 de março de 2015. [citado em 13 mar 2015].

Disponível em:

<http://portal.ANVISA.gov.br/wps/content/ANVISA+portal/ANVISA/regulacao+sanitaria/assuntos+de+interesse/consultas+publicas/assuntos+de+interesse/consultas+publicas+em+andamento/2015031118>

ANEXOS**Anexo I – Justificativa de solicitação - (Anexo I da RDC nº 48/2009)**

ANEXO I

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Declaro que nenhuma mudança, além da acima proposta, será realizada e que as informações constantes no texto de bula e rotulagem serão alteradas de acordo com a solicitação acima descrita e serão realizadas somente após a aprovação por esta ANVISA
Responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa
2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluindo o argumento técnico para a realização da alteração. Quando pertinente a empresa deverá anexar documentação comprobatória da motivação

Anexo II – Anexo de excipientes - (Anexo II da RDC nº 48/2009)

1. Determina os critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em alteração menor, moderada e maior de excipientes.

2. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata

a) Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;

b) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deve ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação. As porcentagens da tabela I estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potencia declarada na rotulagem. O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada;

Tabela I - Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	± 5,0	± 10,0
2. Desintegrante		
2.1. Amido	± 3,0	± 6,0
2.2. Outros	± 1,0	± 2,0
3. Aglutinante	± 0,5	± 1,0
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou cálcio	± 0,25	± 0,5
4.2. Outros	± 1,0	± 2,0
5. Deslizante		
5.1. Talco	± 1,0	± 2,0
5.2. Outros	± 0,1	± 0,2
6. Filme de revestimento	± 1,0	± 2,0

O efeito aditivo das alterações dos excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.

3. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada

a) Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de estudos clínicos ou bioequivalência, quando aplicável;

- b) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deve ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação. As porcentagens da tabela I estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potencia declarada na rotulagem. O peso total da forma farmacêutica deve permanecer dentro da faixa originalmente especificada;
- c) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações nos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada deve atender o disposto na tabela II, considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da soma dos excipientes que controlam a liberação do fármaco;

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

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	± 5,0	± 10,0
2. Desintegrante		
2.1. Amido	± 3,0	± 6,0
2.2. Outros	± 1,0	± 2,0
3. Aglutinante	± 0,5	± 1,0
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou cálcio	± 0,25	± 0,5
4.2. Outros	± 1,0	± 2,0
5. Deslizante		
5.1. Talco	± 1,0	± 2,0
5.2. Outros	± 0,1	± 0,2
6. Filme de revestimento	± 1,0	± 2,0

O efeito aditivo das alterações dos excipientes não relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 % para alteração moderada.

Tabela II - Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada - Excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
I. Medicamentos de janela terapêutica estreita	± 5,0	n/a*
II. Outros	± 5,0	± 10,0

O efeito aditivo das alterações dos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco não pode ser superior a 5%, para alteração menor, e 10 %

para alteração moderada.

* Para medicamentos de janela terapêutica estreita qualquer alteração acima de 5% nos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco constituirá alteração maior de excipientes.

**Anexo III – Histórico de Mudanças do Produto - (Anexo III da RDC nº
48/2009)**

ANEXO III

Histórico de Mudanças do Produto

Cabeçalho	
Número do processo	
Nome Comercial	
Princípio Ativo	
Formas Farmacêuticas	
Concentrações	
Apresentações ¹	
Período ²	
Houve alteração? () Sim () Não	

Pós-Registro ²	Número do expediente e data de protocolo ³	Apresentações envolvidas na mudança	Justificativa/descrição/razão da mudança ⁴	Data da aprovação e efetivação da mudança ⁵	Anexo referente a mudança ⁶

1. Informar todas as apresentações registradas;
2. Período a que se refere o Histórico de Mudanças do Produto no formato: "mm/aaaa a mm/aaaa";
3. Nome do assunto, segundo a norma vigente, preenchido de acordo com a ordem cronológica da efetivação da mudança;
4. Nos casos em que houve protocolização da mudança informar, neste campo, o respectivo número de expediente e data;
5. A empresa deverá preencher neste campo a justificativa da solicitação contemplando a descrição detalhada e a motivação, incluído o argumento técnico para realização da mudança pós-registro;
6. Informar a data de aprovação e efetivação da mudança proposta. Para solicitações pós-registro de realização imediata informar somente a data da efetivação;
7. Preencher o número do anexo referente aos documentos com os dados gerados em função da mudança de acordo com a norma vigente. O anexo deve conter os seguintes documentos:
 - a. Nos casos em que o pós-registro é reportado apenas no Histórico de Mudanças do Produto deverá ser anexado todos os documentos exigidos pelo assunto;
 - b. Nos casos em que for solicitado protocolo de estabilidade ou for apresentado na solicitação pós-registro estudo de estabilidade acelerado o estudo de estabilidade de longa duração deverá ser anexado quando concluído

Anexo IV – Relatório de produção - (Anexo IV da RDC nº 48/2009)

ANEXO IV

RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

Cabecalho					
Princípio Ativo					
Nome Comercial					
Forma Farmacéutica					
Concentração					
Fórmula mestra					
Substância	Número DCB, DCI ou CAS	Quantidade	% p/p da forma farmacéutica	Função na Fórmula	
Informações do lote					
Tamanho do lote piloto/biolote					
Tamanho máximo aprovado					
Tamanho mínimo aprovado					
Tamanho do lote produzido					
Ordem de produção ¹					
Processo produtivo					
Endereço completo (incluindo cidade, país e CNPJ)					
Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)					
Descrição do processo farmacotécnico ²					
Metodologias de controle em processo(incluindo referencia bibliográfica - Validação)					
Fluxograma de produção					
Etapa ³	Substancia ⁴	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamento	Controle em processo ⁶
<i>Fluxograma de produção aprovado</i>					
Etapa ³	Substancia ⁴	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamentos	Controle em processo ³
<i>Fluxograma de produção proposto</i>					
Etapa ³	Substancia ⁴	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária ⁴	Equipamentos	Controle em processo ³

1. Enviar cópia da ordem de produção referente ao lote a ser avaliado;
2. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas
3. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico
4. Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que esta ocorrer
5. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc.
6. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão
7. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas
8. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico
9. Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que esta ocorrer

10. Informações referentes a velocidade, temperatura, tempo, etc.

11. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão

Anexo V – Quadros comparativos - (Anexo V da RDC nº 48/2009)

ANEXO V

QUADROS COMPARATIVOS

Quadro A - Cabeçalho	
Princípio Ativo	
Nome Comercial	
Forma Farmacêutica	
Concentração	

Quadro B - Comparativo de fórmula							
Substância	Número DCB, DCI ou CAS	Função	Fórmula anterior		Fórmula proposta		Diferenças entre as %
			Concentração em mg	% na fórmula	Concentração em mg	% na fórmula	
Ativo							
Excipiente 01							
Excipiente 02							
Excipiente 03							
Excipiente 04							
			Peso médio =		Peso médio =		Σ das alterações em % =

Quadro C - Comparativo de tamanho do lote		
	Lote Aprovado	Lote Proposto
Tamanho do lote piloto/biolote		
Tamanho máximo		
Tamanho mínimo		
Tamanho do lote produzido		

Quadro D - Comparativo de processo de produção		
	Processo Aprovado	Processo Proposto
Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)		
Descrição do processo farmacotécnico ¹		
Metodologias de controle em processo com especificação		

Anexo VI – Relatório de estabilidade - (Anexo VI da RDC nº 48/2009)

ANEXO VI

RELATÓRIO DE ESTABILIDADE

1. Informações que devem constar no relatório de estabilidade

Tipo de Estudo/Condições:		Produto:	
Data de início do estudo:		Apresentação:	
Nº total de amostras:		Especificação da embalagem primária:	
Fabricante do fármaco:		Local de Fabricação/Data de Fabricação:	
Lote do fármaco:		Número do Lote/tamanho do lote:	

2. Cronograma

SÓLIDOS	Especificação	Referência do método	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
1) Aspecto			1,2 e 3		1		3		2 e 3
2) Teor			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
3) Quantificação produtos de degradação			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
4) Dissolução			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
5) Limites microbianos			1,2 e 3		1		3		2 e 3
6) Dureza			1,2 e 3		1		3		2 e 3

LÍQUIDOS E SEMI-SÓLIDOS	Especificação	Referência do método	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
1) Aspecto			1,2 e 3		1		3		2 e 3
2) Teor			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
3) Quantificação produtos de degradação			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
4) pH			1,2 e 3	1 e 2	1 e 2	2	2 e 3	2	2 e 3
5) Sedimentação pós agitação em suspensões			1,2 e 3		1		3		2 e 3
6) Claridade em soluções			1,2 e 3		1		3		2 e 3
7) Separação de fase em emulsões e cremes			1,2 e 3		1		3		2 e 3
8) Perda de peso em produto de base aquosa			1,2 e 3		1		3		2 e 3
9) Limites microbianos			1,2 e 3		1		3		2 e 3

1 - Acelerado

2 - Longa

3 - Acompanhamento

a. A empresa deverá incluir os testes adicionais necessários para a avaliação do produto;

b. Estudo adicionais tais como, fotoestabilidade, validade do produto após reconstituição/diluição

e estabilidade após abertura da embalagem, devem ser incluídos no relatório de estabilidade de acordo com o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

c. Quando algum dos ensaios supracitados não se aplicar ao produto, a empresa deverá enviar justificativa técnica sobre a ausência do mesmo.

**Anexo VII – Materiais de acondicionamento - (Anexo VII da RDC nº
48/2009)**

ANEXO VII

MATERIAIS DE ACONDICIONAMENTO

Crterios aplicados para a substituio do relat3rio de estudo de estabilidade por protocolo de estudo de estabilidade para as altera33es de um novo acondicionamento

- Altera33o de material de acondicionamento para frascos de produtos s3lidos, semi-s3lidos e l3quidos n3o est3reis.

Condi33o Registrada	Condi33o Proposta
Poliestireno	PVC
	Polietileno
	Polipropileno
	Vidro
PVC	Polietileno
	Polipropileno
	Vidro
Polietileno	Polietileno de maior densidade
	Polipropileno de densidade superior a 0,89
	Vidro

Qualquer mudan3a entre vidro, metal, polipropileno de densidade superior a 0,89 e polietileno de densidade superior a 0,95.

Condi333es espec3ficas:

A utiliza33o deste anexo para produtos semi-s3lidos e l3quidos s3o ser3 aceita caso sejam de base aquosa e n3o contenham solventes org3nicos; O material de acondicionamento proposto deve possuir propriedade de barreira a luz equivalente ao que est3 sendo comparado ou deve ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa t3cnica com evid3ncia cient3fica de que os ativos n3o sofrem degrada33o na presen3a de luz ou de que a nova embalagem prim3ria n3o permite a passagem de luz.

Alter33o de material de acondicionamento para blisters de produtos s3lidos, semi-s3lidos n3o est3reis.

Condi33o Registrada	Condi33o Proposta
PVC	PVC/PVDC
	PVC/PCTFE
	PVC/PVDC/PE
	PVC/PCTFE
PVC/PVDC	PVC/PVDC/PE
	PVC/PVDC
PP	PVC/PVDC/PE
	PP
Qualquer pl3stico	Blister AL/AL
	Strip AL/AL

O material de acondicionamento proposto deve possuir propriedade de barreira a luz equivalente ao que está sendo comparado ou deve ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a nova embalagem primária não permite a passagem de luz.

**Anexo VIII – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 1 – FP1 - (Formulários
ANVISA/2014)**

MINISTÉRIO DA SAÚDE AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA FORMULÁRIO DE PETIÇÃO -1 PRODUTO	E IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO (USO DO ÓRGÃO)

NUMERO DO PROCESSO ORIGEM	
01	02

DADOS DO INTERESSADO	
RAZÃO SOCIAL	NÚMERO DE CADASTRO
03	04

DADOS DO PRODUTO		
CATEGORIA	DESIGNAÇÃO DA CATEGORIA	VENCIMENTO REGISTRO (MÊS/ANO)
05	06	
07		

DADOS RELACIONADOS A FÓRMULA			
08 COMPONENTES DA FÓRMULA	09 TIPO	10 CONCENTRAÇÃO QUANT./VOLUME	11 PERCENTUAL

Anexo IX – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 2 – FP2 - (Formulários ANVISA/2014)

Formulário de Petição 2 – FP2

MINISTÉRIO DA SAÚDE AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA FORMULÁRIO DE PETIÇÃO - 2 APRESENTAÇÃO	<input type="checkbox"/> E IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO (USO DO ÓRGÃO)
--	---

<input type="checkbox"/> 4 NÚMERO DO PROCESSO ORIGEM	PROT. (DIAMÉTRICO)
<input type="checkbox"/> 01 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> 02 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>

<input type="checkbox"/> F ASSUNTO DA PETIÇÃO (CÓDIGOS E DESCRIÇÃO)	
<input type="checkbox"/> 01 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> <hr/>	<input type="checkbox"/> 02 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> <hr/>
<input type="checkbox"/> 03 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> <hr/>	<input type="checkbox"/> 04 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> <hr/>

<input type="checkbox"/> G DADOS DO FABRICANTE (CÓDIGOS E DESCRIÇÃO)	
FABRICANTE <input type="checkbox"/> 14 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	NÚMERO DE CADASTRO DA EMPRESA <input type="checkbox"/> 15 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>
MUNICÍPIO DE FABRICAÇÃO <input type="checkbox"/> 16 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	UF DE FABRICAÇÃO <input type="checkbox"/> 17 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>

<input type="checkbox"/> H DADOS DA APRESENTAÇÃO	
NÚMERO DE REGISTRO <input type="checkbox"/> 18 <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> 19 DESTINAÇÃO DO PRODUTO <input type="checkbox"/> 1) INSTITUCIONAL <input type="checkbox"/> 2) INDUS./PROFIS.

**Continuação do Anexo IX – FORMULÁRIO DE PETIÇÃO 2 – FP2 -
(Formulários ANVISA/2014)**

REPRESENTANTE LEGAL (ASSINATURA E IDENTIFICAÇÃO)	TÉCNICO RESPONSÁVEL (ASSINATURA E IDENTIFICAÇÃO)
<input type="checkbox"/>	USO DO ÓRGÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA