

RESOLUÇÃO - RE Nº 893, DE 29 DE MAIO DE 2003
Republicada no D.O.U. de 07/11/2003

"Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos."

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição, que lhe confere a Portaria n.º 238, de 31 de março de 2003,

considerando o disposto no art.111, inciso II, alínea "a" § 3º do Regimento Interno, aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,

considerando as definições estabelecidas pela legislação vigente que dispõe sobre o cumprimento das Boas Práticas para a Fabricação de medicamento

considerando que a necessidade de republicar a Resolução RE n 893 de 29 de maio de 2003, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para Realização de Alterações, Inclusões, Notificações e Cancelamento Pós-Registro de Medicamentos", anexo.

Art. 2º Os casos de transferência de titularidade e transferência de marca seguem legislação específica.

Art. 3º A empresa deve cumprir com as Boas Práticas de Fabricação de acordo com a legislação vigente.

Art. 4º Fica revogada a Resolução RE no 477, de 19 de março de 2002.

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO

GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTOS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS

1. Considerações gerais

Esse guia tem por objetivo classificar as alterações e inclusões da etapa de pós-registro de medicamentos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela ANVISA.

Cada alteração, inclusão, notificação e cancelamento devem ser apresentada separadamente, acompanhada da documentação pertinente.

Nos casos de alterações e inclusões não previstas neste Guia ou que não satisfaçam a algum dos critérios estabelecidos, fica a critério da ANVISA estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

As notificações contidas neste guia não são objeto de publicação em D.O.U.

Recomendações da ANVISA para alterações pós-registro de medicamentos estão disponibilizadas para consulta no site desta Agência.

2. Alterações pós-registro

2.1. Alteração de nome comercial

Para alteração de nome comercial de medicamentos novos e similares já registrados, será exigida a seguinte documentação:

2.1.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.1.3. justificativa técnica referente à solicitação, conforme disposto na legislação vigente;

2.1.4. declaração de não comercialização do produto, quando cabível.

2.1.5. novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho, adequados ao novo nome comercial.

2.2. Alteração do prazo de validade

Para alteração do prazo de validade de medicamentos novos, similares e genéricos já registrados, será exigida a seguinte documentação:

2.2.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.2.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.2.3. justificativa técnica referente à solicitação;

2.2.4. em caso de ampliação do prazo de validade, relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de longa duração referente a três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Em caso de diminuição do prazo de validade, relatório de farmacovigilância ou teste de estabilidade de longa duração;

2.2.5. novos textos de bula, adequados ao novo prazo de validade.

2.3. Alteração nos cuidados de conservação

Para alteração nos cuidados de conservação de medicamentos novos, similares e genéricos já registrados, será exigida a seguinte documentação:

2.3.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.3.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.3.3. justificativa técnica referente à solicitação;

2.3.4. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade de longa duração referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.3.5. Novos textos de embalagem secundária e bula, adequados aos novos cuidados de conservação.

2.4. Alteração na rota de síntese do fármaco

Este item trata da mudança na rota de síntese do fármaco, permanecendo o mesmo fabricante já informado no registro.

Para alteração na rota de síntese do fármaco de medicamentos novos e genéricos já registrados, será exigida a documentação seguinte a ser enviada pela empresa:

2.4.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.

2.4.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.

2.4.3. Justificativa técnica referente à solicitação.

2.4.4. Perfil de dissolução comparativo para formas farmacêuticas sólidas tendo como referência o produto com o fármaco anterior à alteração;

2.4.5. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

2.4.6. para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho das partículas desses lotes.

2.4.7. Documentação emitida pelo fabricante do fármaco:

2.4.7.1. Dados gerais da empresa fabricante, com o endereço completo do local de fabricação do fármaco;

2.4.7.2. Rota de síntese completa, com inclusão de moléculas intermediárias com nomes químicos;

2.4.7.3. Quantificação e limites de seus principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco;

2.4.7.4. Relação dos solventes utilizados no processo;

2.4.7.5. Cópia do certificado de análise, fornecido pelo fabricante do fármaco;

2.4.4.6. Apresentar, adicionalmente, o método analítico devidamente validado, para fármacos não descritos em compêndios oficiais.

2.4.4.7. Dados sobre os teores dos estereoisômeros, para fármacos que apresentam quiralidade, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento;

2.4.7.8. Informações e determinação dos prováveis polimorfos e metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo;

2.4.7.9. Comparação do perfil de impurezas de três lotes do fármaco obtido pela nova rota de síntese em relação ao perfil de impurezas do fármaco obtido pela rota de síntese aprovada no registro.

A documentação a ser emitida pelo fabricante do fármaco deverá ser apresentada em papel timbrado da empresa produtora.

Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar(em) diretamente à ANVISA a documentação relativa ao fármaco, devidamente identificada com o nome da empresa detentora do registro e o número do processo a que se relaciona esta nova rota de síntese.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais, caso não se comprove a equivalência solicitada nos itens anteriores.

2.5. Alteração de fabricante do fármaco

Este item trata de substituição do fabricante do fármaco, em relação ao informado no registro.

Aplica-se a medicamentos similares e genéricos já registrados.

Será exigida a documentação seguinte a ser enviada pela empresa:

2.5.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso.

2.5.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.

2.5.3. Justificativa técnica referente à solicitação.

2.5.4. Comparação do perfil de impurezas do fármaco de três lotes do fabricante que se pretende alterar em relação ao perfil de impurezas do fármaco cujo fabricante foi informado no registro;

2.5.5. Perfil de dissolução comparativo para formas sólidas tendo como referência o produto com o fármaco anterior à alteração;

2.5.6. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.

2.5.7. Para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho das partículas desses lotes.

2.5.8. Documentação emitida pelo fabricante do fármaco:

2.5.8.1. Dados gerais da empresa fabricante, com o endereço completo do local de fabricação do fármaco;

2.5.8.2. Rota de síntese completa, com inclusão de moléculas intermediárias com nomes químicos, quando se tratar de medicamento genérico;

2.5.8.3. Quantificação e limites de seus principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco;

2.5.8.4. Relação dos solventes utilizados no processo quando se tratar de medicamento genérico;

2.5.8.5. Cópia do Certificado de Análise fornecido pelo fabricante do fármaco;

2.5.8.6 Fármacos não descritos em compêndios oficiais, apresentar, adicionalmente, o método analítico devidamente validado.

2.5.8.7. Dados sobre os teores dos estereoisômeros, para fármacos que apresentam quiralidade, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento quando se tratar de medicamentos genéricos;

2.5.8.8. informações e determinação dos prováveis polimorfos e metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo quando se tratar de medicamentos genéricos;

A documentação a ser emitida pelo fabricante do fármaco deverá ser apresentada em papel timbrado da empresa produtora.

Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar(em) diretamente à ANVISA a documentação relativa ao fármaco, devidamente identificada com o nome da empresa detentora do registro e o número do processo a que se relaciona.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais, caso não se comprove a equivalência solicitada nos itens anteriores.

2.6. Alteração do local de fabricação

Configuram alterações do local de fabricação aquelas relacionadas com mudança de endereço da linha completa de fabricação de um medicamento.

Previamente, a empresa deverá notificar a produção de um lote-piloto de acordo com o GUIA PARA NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO, exceto quando se tratar de produtos importados.

Este item se aplica a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a documentação seguinte:

2.6.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.6.2. Cópia da Autorização de Funcionamento do novo local de fabricação quando cabível;

2.6.3. Cópia de Licença de Funcionamento da empresa e/ou Alvará Sanitário atualizado quando cabível;

2.6.4. Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia, quando cabível;

2.6.5. Declaração da formalização da prestação de serviço assinado pelos representantes legais e responsáveis técnicos das empresas envolvidas, quando for o caso;

2.6.6. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.6.7. Justificativa técnica referente à solicitação;

2.6.8. Localização da nova instalação;

2.6.9. Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto;

2.6.10. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.6.11. Para formas farmacêuticas sólidas, perfil de dissolução comparativo quando aplicável;

2.6.12 Para suspensões, cremes, pomadas, ungüentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho das partículas desses lotes.

2.6.13. Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme legislação vigente (a menos que uma correlação in vitro - in vivo tenha sido adequadamente estabelecida).

2.6.14. Novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho com a identificação do novo local de fabrico.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais, caso não se comprove a equivalência solicitada.

2.7. Alteração de excipientes

Este item trata de modificação do(s) excipiente(s) da fórmula já registrada.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a documentação seguinte:

2.7.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.7.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.7.3. justificativa técnica referente à solicitação;

2.7.4. descrição da fórmula completa, com designação dos componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), respeitando-se essa ordem de prioridade;

2.7.5. descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;

2.7.6. cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto;

2.7.7. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.7.8. para suspensões, cremes, pomadas, unguento, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo à verificação do tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes;

2.7.9. para formas farmacêuticas sólidas, perfil de dissolução comparativo quando aplicável.

2.7.10. novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho adequados a nova fórmula.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais caso não se comprove a equivalência solicitada.

2.8. Alteração de produção do medicamento

São consideradas alterações de produção do medicamento:

a) A mudança no desenho, princípio de funcionamento e capacidade de equipamento, a exceção dos equipamentos utilizados na embalagem e/ou

b) Mudanças de etapas no processo de produção ou no processo em si e/ou

Este item se aplica a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Serão exigidas documentação e provas conforme se segue:

2.8.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.8.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.8.3. Justificativa técnica referente à solicitação;

2.8.4. cópia de dossiês completos de produção e controle de qualidade, com inclusão de ordem de produção, processo de produção detalhado e controle em processo, referente a um lote de cada concentração do produto. No caso de medicamentos com três ou mais concentrações diferentes e formulações proporcionais, apresentar os dossiês da menor e da maior concentração;

2.8.5. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.8.6. Para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes;

2.8.7. Para formas farmacêuticas sólidas, apresentar perfil de dissolução comparativo, quando aplicável.

2.8.9. No caso de terceirização de etapas da produção, deverá ser anexado cópia da notificação do contrato de terceirização à GGIMP/ANVISA.

2.8.10. Novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho de acordo com a legislação vigente.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais caso não se comprove a equivalência solicitada.

2.9. Alteração no tamanho do lote

Este item trata do aumento ou diminuição do tamanho de um lote já registrado.

Aplica-se a alterações maiores ou iguais a dez vezes o tamanho do lote registrado desde que a capacidade dos equipamentos utilizados, os princípios de funcionamento e processo de produção se mantenham.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

2.9.1. Será exigida a documentação seguinte:

2.9.1.1 via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.9.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.9.1.3. Justificativa técnica referente à solicitação;

2.9.1.4. Processo de produção; equipamentos utilizados na fabricação do medicamento com detalhamento da capacidade máxima individual; e definição do tamanho do lote industrial;

2.9.1.5. Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto;

2.9.1.6. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

2.9.1.7. Para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando

aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes;

2.9.1.8. Para formas farmacêuticas sólidas, apresentar perfil de dissolução comparativo, quando aplicável.

2.10. Alteração de registro por supressão de um ou mais princípios ativos que resultem em associação ou monofármaco já aprovadas no país a partir de associações já registradas.

Essa alteração deve-se à adequação do produto à legislação vigente, que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Esta adequação irá gerar um produto similar.

Aplica-se somente a medicamentos similares já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

2.10.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.10.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.10.3. justificativa técnica referente à solicitação;

2.10.4. relatórios técnicos de acordo com a legislação vigente.

2.11. Alteração de registro por supressão de um ou mais princípios ativos que resultem em monofármaco ou associação inédita no país a partir de associações já registradas

Esta alteração deve-se à adequação do produto à legislação vigente que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. A adequação irá gerar um produto novo no País.

Aplica-se somente a medicamentos novos e similares já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

2.11.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

2.11.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.11.3. relatório técnico de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos novos.

2.12. Alteração de rotulagem para fins exclusivos de fracionamento

Este item trata da alteração dos dizeres de embalagem e rotulagem de uma apresentação comercial já registrada para adequação exclusiva ao fracionamento, segundo os parâmetros técnicos estabelecidos pela legislação vigente.

Será exigida a seguinte documentação:

2.12.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

2.12.2. Comprovante de isenção do pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária - Guia de Vigilância Sanitária (GRU) isenta;

2.12.3. Justificativa técnica referente à solicitação;

2.12.4. Textos de bula e informação da quantidade de bulas que acompanhará cada embalagem original para fracionáveis;

2.12.5. Novo modelo de layout de rótulo, de embalagem primária e de embalagem secundária. Quando for o caso, o modelo de embalagem primária deve permitir a visualização do mecanismo que possibilite o fracionamento (picote, pontilhado etc.).

2.12.6. A relação de documentos contida nos subitens anteriores não prejudica ou exclui a relação disponível no sítio eletrônico da ANVISA.

Este item aplica-se apenas no caso em que não haja alteração da quantidade ou volume da unidade farmacotécnica registrada, nem inclusão ou retirada de acessórios e se mantenham inalterados a concentração; a forma farmacêutica e o acondicionamento primário, assim como os equipamentos utilizados, com exceção dos voltados exclusivamente para embalagem; os procedimentos operacionais padrões; o controle; a formulação e o processo de produção.

O novo modelo de embalagem e rotulagem para fins exclusivos de fracionamento substitui o anterior, mantendo-se o mesmo número de registro da apresentação.

A descrição das apresentações adequadas ao fracionamento será indicada por meio da sigla correspondente à expressão "embalagem fracionável" (EMB FRAC), conforme exemplo a seguir: "200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50 (EMB FRAC)".

No caso de apresentações comerciais com embalagens primárias fracionáveis compostas por frações com mais de uma unidade farmacotécnica, conforme legislação específica, a descrição supramencionada deve ser acrescida da indicação da quantidade de unidades farmacotécnicas contidas em cada embalagem primária fracionada, conforme exemplo a seguir: "200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50 (EMB FRAC X 2)". (Acrescentado pela Resolução RE n.º 2328, de 20 de setembro de 2005).

3. Inclusões pós-registro

3.1. Inclusão de nova apresentação comercial

Este item trata do registro de nova apresentação de um produto já registrado, em que:

- a) haja alteração apenas na quantidade ou volume da unidade farmacotécnica registrada, ou haja inclusão/retirada de acessórios;
- b) se mantenham inalterados a concentração, forma farmacêutica, acondicionamento primário;
- c) sejam utilizados os mesmos equipamentos, com exceção dos equipamentos utilizados exclusivamente para embalagem;

d) sejam empregados os mesmos procedimentos operacionais padrões e controles e mantidos a mesma formulação e o mesmo processo de produção.

Novo registro não cancela o registro da apresentação anterior. Caso a empresa não tenha interesse na apresentação antiga, deverá solicitar o cancelamento do registro.

A justificativa para o registro de nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do produto.

Este item se aplica a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a seguinte documentação:

3.1.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

3.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.1.3. justificativa técnica referente à solicitação;

3.1.4. textos de bula, rótulos e cartuchos referentes à nova apresentação.

3.2. Inclusão de novo acondicionamento

Este item refere-se ao registro de um novo acondicionamento para um produto já registrado, em que:

a) a concentração e forma farmacêutica se mantenham inalteradas;

b) os mesmos equipamentos sejam utilizados, com exceção dos equipamentos utilizados exclusivamente para embalagem;

c) os mesmos procedimentos operacionais padrões e controles sejam empregados e sejam mantidos a mesma formulação e os mesmos processos de produção.

O novo registro não cancela o anterior. Caso a empresa não tenha interesse no acondicionamento antigo, deverá solicitar o cancelamento do registro.

Este item se aplica a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

Será exigida a documentação seguinte:

3.2.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

3.2.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.2.3. justificativa técnica referente à solicitação;

3.2.4. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;

3.2.5. descrição das especificações do material de acondicionamento primário.

3.2.6. A relação de documentos contida nos subitens anteriores não prejudica ou exclui a relação disponível no sítio eletrônico da ANVISA. (Acrescentado pela Resolução RE n.º 2328, de 20 de setembro de 2005).

3.3. Inclusão de nova concentração já aprovada no País

Este item se trata da inclusão de nova concentração para um produto já registrado.

Será exigida a documentação seguinte:

3.3.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou de isenção quando for o caso.

3.3.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.

3.3.3. Justificativa técnica referente à solicitação.

3.3.4. Relatório de produção:

3.3.4.1. Descrição da fórmula completa com designação dos componentes conforme a DCB, DCI ou a denominação descrita no Chemical Abstract Substance (CAS), respeitando-se essa ordem de prioridade;

3.3.4.2. Descrição da quantidade de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão, com indicação de sua função na fórmula e a respectiva referência de especificação de qualidade descrita na Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, em outros códigos oficiais autorizados pela legislação vigente;

3.3.4.3. Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração nova do produto.

3.3.5. Relatório do controle de qualidade do fármaco. Citar a referência bibliográfica (compêndio oficial) utilizada ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia utilizada, acompanhada da respectiva validação analítica, conforme o GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS. Utilizar matéria-prima proveniente do fabricante já informado à ANVISA para fins de registro.

3.3.6. Relatório do controle de qualidade dos excipientes. Citar a referência bibliográfica (compêndio oficial) utilizada ou, quando não farmacopeica, descrição da metodologia utilizada.

3.3.7. Relatório da equivalência farmacêutica. Comprovação da equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência, com utilização, quando couber, da monografia atualizada da Farmacopéia Brasileira ou, na ausência desta, de outros códigos autorizados. Os resultados deverão ser apresentados conforme dispõe a legislação vigente.

3.3.8. Estabilidade. Relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.

3.3.9. Material de acondicionamento primário: descrição das especificações.

3.3.10. Para formas farmacêuticas sólidas:

3.3.10.1. Para registro de uma concentração menor, desde que sejam atendidas as especificações contidas no GUIA DE ISENÇÃO DE ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/ BIOEQUIVALÊNCIA, apresentar perfil de dissolução nas condições descrita no guia anteriormente mencionado;

3.3.10.2. Para registro de uma formulação não proporcional ou concentração maior que aquela registrada, a empresa deverá apresentar relatório técnico com os resultados e avaliação do novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme a legislação vigente.

3.3.11. Para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo à verificação do tamanho das partículas de um lote registrado e três com proposta de alteração, a fim de demonstrar que não houve mudança significativa entre o tamanho de partículas destes lotes.

3.3.12. Novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho de acordo com a legislação vigente.

3.4. Ampliação de uso

Este item trata do aumento da população alvo do medicamento advindo de estudos fase IV.

Este item se aplica a medicamentos novos e similares já registrados

Será exigida a seguinte documentação:

3.4.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

3.4.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.4.3. Relatório técnico com os resultados dos estudos fase IV.

3.5. Inclusão de nova forma farmacêutica já aprovada no País

Este item trata da inclusão de nova forma farmacêutica para um produto já registrado e aplica-se a medicamentos similares já registrados

Será exigida a documentação seguinte.

3.5.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.

3.5.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.

3.5.3. Justificativa técnica referente à solicitação;

3.5.4. Relatório técnico que contenha:

3.5.4.1. cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de três lotes de cada concentração do produto;

3.5.4.2. resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerado com três lotes da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

3.5.4.3. comprovação da equivalência farmacêutica de acordo com a legislação vigente;

3.5.4.4. resultados e avaliação do novo estudo de bioequivalência/biodisponibilidade relativa, conforme legislação vigente para formas farmacêuticas sólidas orais e suspensões.

3.5.5. Novos textos de bula rótulo e/ou cartucho de acordo com a legislação vigente; Para medicamentos importados, enviar documentação conforme a legislação vigente.

3.6. Inclusão de nova via de administração já aprovada no País

Este item trata da inclusão de nova via de administração para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica e forma farmacêutica.

Será exigida a documentação seguinte:

3.6.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.

3.6.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.

3.6.3. Justificativa técnica.

3.6.4. Novos textos de bula, rótulo e cartucho de acordo com a legislação vigente.

3.7. Inclusão de indicação terapêutica nova no País

Este item trata da inclusão de nova indicação terapêutica no País para um produto já registrado na mesma concentração e forma farmacêutica.

Será exigida a seguinte documentação:

3.7.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;

3.7.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.7.3. Documentação referente ao estudo clínico, de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos novos.

3.8. Inclusão de nova concentração no País

Este item trata da inclusão de nova concentração terapêutica no País para um produto já registrado, na mesma indicação terapêutica e forma farmacêutica.

Será exigida a seguinte documentação:

3.8.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

3.8.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.8.3. relatórios técnicos e toda a documentação nos termos da legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos novos.

3.9. Inclusão de nova forma farmacêutica no País

Este item trata da inclusão de nova forma farmacêutica no País para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica.

Será exigida a seguinte documentação:

3.9.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

3.9.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.9.3. relatórios técnicos e toda a documentação de acordo com a legislação vigente que dispõe sobre o registro de medicamentos novos.

3.10. Inclusão de nova via de administração no País

Este item trata da inclusão de nova via de administração no País para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica e forma farmacêutica.

Será exigida a seguinte documentação:

3.10.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

3.10.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.10.3. relatório de estudo clínico fase II e III ou estudos publicados em revistas indexadas (Medline, Chemical Abstracts, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts ou Biological Abstracts).

3.11. Inclusão de local de fabrico

Trata-se de acrescentar um local de fabrico ao já registrado.

Previamente, a empresa deverá notificar a produção de um lote-piloto de acordo com o GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE LOTES PILOTO, exceto quando se tratar de produtos importados.

Aplica-se a medicamentos novos e similares. Será exigida a seguinte documentação:

3.11.1. cópia da Autorização de Funcionamento do novo local de fabricação publicada no Diário Oficial da União (DOU), quando cabível;

3.11.2. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

3.11.3. cópia de Licença de Funcionamento do novo local de fabricação e/ou Alvará Sanitário atualizado, quando cabível;

3.11.4. cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;

3.11.5. Declaração da formalização da prestação de serviço assinado pelos representantes legais e responsáveis técnicos das empresas envolvidas, quando for o caso;

3.11.6. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.11.7. justificativa referente à solicitação;

3.11.8. localização da nova instalação;

3.11.9. cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto;

3.11.10. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da menor e maior concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE;

3.11.11. para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho das partículas desses lotes.

3.11.12. para formas farmacêuticas sólidas, perfil de dissolução comparativo quando aplicável;

3.11.13. para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada, novo estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, conforme legislação vigente (a menos que uma correlação in vitro - in vivo tenha sido adequadamente estabelecida).

3.11.14. Novos textos de bula, rótulo e/ou cartucho identificando o local de fabricação de acordo com a legislação vigente.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais, caso não se comprove a equivalência solicitada.

3.12. Inclusão de fabricante do fármaco

Este item trata da adição de outro fabricante do fármaco àquele já informado no registro.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

A inclusão de fabricante do fármaco será permitida até o número máximo de três fabricantes, considerando aqueles já definidos no registro inicial, quando se tratar de medicamento genérico.

Será exigida a documentação seguinte a ser enviada pela empresa:

3.12.1. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso.

3.12.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos.

3.12.3. Justificativa técnica referente à solicitação.

3.12.4. perfil de dissolução comparativo para formas sólidas tendo como referência o produto com o fármaco do fabricante já aprovado;

3.12.5. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE.

3.12.6. para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de teste relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho das partículas desses lotes.

3.12.7. Documentação a ser emitida pelo fabricante do fármaco:

3.12.7.1 dados gerais da(s) empresa(s) fabricante(s), com endereço completo do local de fabricação do fármaco;

3.12.7.2. rota de síntese completa, com inclusão de moléculas intermediárias com nomes químicos quando se tratar de medicamento genérico e novo;

3.12.7.3. quantificação e limites de seus principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco;

3.12.7.4. relação dos solventes utilizados no processo quando se tratar de medicamentos genéricos e novos;

3.12.7.5. cópia do Certificado de Análise fornecido pelo fabricante do fármaco;

3.12.7.6. fármacos não descritos em compêndios oficiais, apresentar, adicionalmente, o método analítico devidamente validado.

3.12.7.7. dados sobre os teores dos estereoisômeros, para fármacos que apresentam quiralidade, cuja proporção de estereoisômeros possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento quando se tratar de medicamento genérico e novo;

3.12.7.8. informações e determinação dos prováveis polimorfos e, metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismo quando se tratar de medicamento genérico e novo.

Fica a critério da ANVISA solicitar provas adicionais, caso não se comprove a equivalência solicitada.

A documentação a ser emitida pelo fabricante do fármaco deverá ser apresentada em papel timbrado da empresa produtora.

Fica facultado ao(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s) enviar(em) diretamente à ANVISA a documentação relativa ao fármaco, devidamente identificada com o nome da empresa detentora do registro e o número do processo a que se relaciona.

3.13. Inclusão no tamanho do lote

Este item trata de inclusão do tamanho de um lote diferente daquele já registrado.

Aplica-se a inclusões maiores ou iguais a dez vezes o tamanho do lote registrado desde que a capacidade dos equipamentos utilizados, os princípios de funcionamento e processo de produção se mantenham.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos.

3.13.1. Será exigida a documentação seguinte:

3.13.2.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

3.13.2.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

3.13.2.3. justificativa técnica referente à solicitação;

3.13.2.4. cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote de cada concentração do produto;

3.13.2.5. relatório técnico com os resultados e avaliação do teste de estabilidade acelerada referente a um lote da maior e menor concentração, quando aplicável, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS. Os resultados do estudo de estabilidade de longa duração deverão ser relatados anualmente;

3.13.2.6. para suspensões, cremes, pomadas, unguentos, géis e pastas, apresentar resultados de testes relativo ao tamanho das partículas de um lote registrado e um com proposta de alteração, para concentrações máxima e mínima do produto, quando aplicável, a fim de demonstrar que não houve alteração significativa entre o tamanho de partículas desses lotes;

3.13.2.7. para formas farmacêuticas sólidas, apresentar perfil de dissolução comparativo, quando aplicável.

4. Notificações pós-registro

4.1. Suspensão temporária de fabricação

A suspensão temporária de fabricação deverá ser notificada a ANVISA com, no mínimo, 180 dias de antecedência da paralização de fabricação, exceto em situações emergenciais, de um produto registrado, não implicando o cancelamento do seu registro.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados. Será exigida a seguinte documentação:

4.1.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

4.1.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

4.1.3. justificativa referente à solicitação.

4.2. Reativação da fabricação de medicamento

A reativação da fabricação de medicamento deverá ser notificada à ANVISA da retomada da fabricação de um produto registrado.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados.

4.2.1. via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção quando for o caso;

4.2.2. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

4.2.3. justificativa referente à solicitação.

4.3 Notificação da alteração de texto de bula

Esta notificação é válida para todos os medicamentos já registrados até o momento em que seja feito o primeiro envio eletrônico da bula de acordo com a legislação vigente. Será exigida a seguinte documentação:

4.3.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

4.3.2. justificativa técnica referente à solicitação;

4.3.3. texto de bula de acordo com o formato da Portaria 110/97 ou RDC 140/03 quando se tratarem de medicamentos similares e genéricos e de acordo com a RDC 140/03 quando se tratar de medicamento novo.

4.4 Notificação da alteração de rotulagem

Esta notificação se aplica a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados e os parâmetros técnicos devem estar de acordo com a legislação vigente. Será exigida a seguinte documentação:

4.4.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

4.4.2. justificativa técnica referente à solicitação;

4.4.3. modelo de rótulo e/ou cartucho para aqueles que apresentarem figuras e textos de rótulo e/ou cartucho para os que não apresentem figuras.

4.4.4. Caso a empresa deseje modificar a embalagem e rotulagem de uma apresentação já registrada para adequá-la ao fracionamento, deverá solicitar alteração de rotulagem conforme item 2.12. (Acrescentado pela Resolução RE n.º 2328, de 20 de setembro de 2005).

5. Cancelamento pós-registro

5.1. Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido.

O cancelamento de registro parcial a pedido consiste no cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados. Será exigida a seguinte documentação:

5.1.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

5.1.2. justificativa referente à solicitação.

5.2. Cancelamento de registro do medicamento.

O cancelamento de registro total a pedido consiste no cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.

Aplica-se a medicamentos novos, similares e genéricos já registrados. Será exigida a seguinte documentação:

5.2.1. FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

5.2.2. justificativa referente à solicitação.

(*) Republicada por ter saído com incorreção no original, publicado no DOU nº 104, de 2 de junho de 2003, Seção 1, pág. 48.