

Nº 126 - DOU – 06/07/22 - Seção 1 – p.171

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 708, DE 1º DE JULHO DE 2022

Dispõe sobre as mudanças pós-registro de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VI do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e determinar a sua publicação:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo e abrangência

Art. 1º Esta Resolução classifica as modificações pós-registro de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos e estabelece os requisitos, documentação e ensaios exigidos pela Anvisa.

Art. 2º Esta Resolução aplica-se a medicamentos fitoterápicos e a produtos tradicionais fitoterápicos já registrados e a serem registrados na Anvisa.

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica a produtos tradicionais fitoterápicos sujeitos à notificação, definidos na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, ou outra que vier a substituí-la.

Seção II

Definições

Art. 3º São adotadas as seguintes definições para efeito desta Resolução:

I - Histórico de Mudanças do Produto (HMP): documento disponível na empresa no qual deverão ser registradas informações a respeito do histórico anual do produto;

II - protocolo de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;

III - mudanças múltiplas concomitantes: mudanças decorrentes de uma solicitação principal, de acordo com o escopo desta Resolução, que, quando permitidas, poderão ser realizadas concomitantemente à mudança principal sem necessidade de protocolo adicional; e

IV - mudanças múltiplas paralelas: protocolo conjunto de duas ou mais solicitações de mudanças diretamente relacionadas e que ocorrem simultaneamente.

Capítulo II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º Será concedida autorização prévia para a implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no HMP, nos termos desta Resolução, das seguintes alterações:

I - alteração ou inclusão de local de embalagem secundária;

II - alteração ou inclusão de local de embalagem primária;

III - alteração ou inclusão menor do processo de produção;

IV - alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária e secundária;

V - alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento;

VI - inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes;

VII - alteração menor de excipiente;

VIII - adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação;

IX - exclusão de local de fabricação e fabricante da matéria-prima vegetal, local de embalagem primária, local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto;

X - redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação;

XI - alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal, quando forem mantidas as especificações aprovadas no dossiê;

XII - alteração da restrição de venda, apenas nos casos decorrentes de atualização de norma específica;

XIII - reativação da fabricação de medicamento e produto tradicional fitoterápico quando a suspensão não for decorrente do não atendimento de requerimentos técnicos.

§ 1º A implementação imediata das adequações, alterações, exclusões, inclusões, reduções, suspensões ou cancelamentos relacionados neste artigo não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, quando as alterações solicitadas poderão ser deferidas ou indeferidas.

§ 2º As alterações não relacionadas neste artigo só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, à exceção das petições de suspensão temporária de fabricação, cancelamento de registro de apresentação e cancelamento de registro do medicamento, as quais podem ser implementadas 6 (seis) meses após a data da comunicação à Anvisa.

Art. 5º Toda a documentação deverá estar de acordo com a legislação específica citada nesta Resolução.

Art. 6º Todas as petições pós-registro que necessitem de protocolo deverão ser 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; e

III - justificativa da solicitação, contemplando a descrição detalhada e as razões da proposta, conforme Anexo I desta Resolução.

Parágrafo único. Quando pertinente, deverá ser anexada documentação comprobatória da justificativa da solicitação citada no inciso III desse artigo.

Art. 7º Nos casos de alterações múltiplas paralelas, a empresa deverá protocolar cada alteração individualmente.

Parágrafo único. Os documentos comuns para mais de uma petição devem ser apresentados uma única vez em uma das petições.

Art. 8º Nos casos em que for solicitado relatório de estudo de estabilidade, deverá ser apresentado o estudo de estabilidade acelerado concluído obrigatoriamente acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudo de estabilidade de longa duração concluído.

§ 1º Os resultados deverão vir acompanhados:

I - do valor das tomadas de amostra e dos resultados da leitura obtida com a amostra e o padrão de referência preparados nas mesmas datas e nas mesmas condições analíticas;

II - das cópias de cromatogramas, quando cabível; e

III - dos cálculos realizados para se chegar ao valor de teor (ou concentração) de marcador.

§ 2º Nos estudos de estabilidade devem ser apresentados todos os testes dispostos na Instrução Normativa - IN nº 4, de 18 de junho de 2014, ou outra que vier a substituí-la.

§ 3º A ausência de quaisquer dos testes listados, conforme parágrafo 2º deste artigo, deve ser tecnicamente justificada.

Art. 9º. Nos casos em que for solicitado protocolo de estudo de estabilidade, deverá ser apresentado o protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração.

§ 1º Os resultados do estudo de estabilidade concluídos, gerados após o peticionamento, deverão ser incluídos no HMP.

§ 2º Os resultados deverão vir acompanhados das mesmas informações solicitadas no parágrafo 1º do art. 8º desta Resolução.

Art. 10. Os resultados fora de especificação obtidos pela empresa no estudo de estabilidade em andamento deverão ser informados imediatamente à unidade organizacional responsável pela regularização dos medicamentos fitoterápicos e dos produtos tradicionais fitoterápicos na forma de aditamento.

Parágrafo único. Após a conclusão da investigação pela empresa, esta também deverá enviar à unidade organizacional responsável pela regularização dos medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, por meio de aditamento, proposta de ação corretiva a ser realizada.

Art. 11. O prazo de validade final do produto será aquele proposto pela empresa e comprovado pelo estudo de estabilidade de longa duração, que deverá ser aditado ao processo logo após o seu término.

Parágrafo único. Nos casos em que o estudo de estabilidade enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele já registrado, esse será reduzido, não sendo necessário o peticionamento da redução do prazo de validade.

Art. 12. Nos casos em que seja solicitado protocolo de estudo de estabilidade, o prazo de validade registrado será mantido.

Art. 13. O laudo analítico de controle de qualidade, quando solicitado, deverá conter método, especificação e resultados da análise, acompanhados das mesmas informações solicitadas no parágrafo 1º do artigo 8º desta Resolução.

Parágrafo único. O laudo analítico de controle de qualidade deve ser apresentado em papel timbrado do fabricante, datado e assinado pelo responsável técnico.

Art. 14. O relatório de produção, quando apresentado, deverá ser acompanhado de ordem de produção referente ao lote a ser avaliado.

Art. 15. Nos casos em que for solicitado Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), a falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Art. 16. Os documentos constantes nos Anexos I, II, III e IV desta Resolução deverão ser apresentados de acordo com os modelos propostos, devidamente assinados pelo responsável técnico da empresa detentora do registro.

Art. 17. Nas petições de alterações pós-registro em que for necessária a atualização de texto de bula ou folheto informativo e embalagens, não será necessário anexar os novos modelos, exceto quando solicitados nesta Resolução ou a critério da Anvisa.

§ 1º A empresa deverá atualizar as informações na bula ou folheto informativo somente após a aprovação das adequações, alterações, exclusões, inclusões, notificações ou reduções pós-registro.

§ 2º A empresa deverá atualizar as informações na bula ou folheto informativo e embalagens referentes aos incisos I, II, VII, IX e X do art. 4º desta Resolução imediatamente após a implementação da alteração incluída em HMP.

Art. 18. Nos casos em que a solicitação pós-registro se referir a mais de uma concentração de uma mesma forma farmacêutica, a petição deverá ser protocolada com relatório de estabilidade, relatório de produção e laudo analítico de controle de qualidade referente à maior e menor concentração.

CAPÍTULO III

MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE FABRICAÇÃO

Seção I

Alteração ou inclusão de local de embalagem secundária

Art. 19. O local da linha de embalagem secundária alterado ou incluído deve possuir CBPF válido emitido pela Anvisa.

Art. 20. As alterações ou inclusões de local de embalagem secundária poderão ser implementadas imediatamente após a data de protocolo da petição.

Seção II

Alteração ou inclusão de local de embalagem primária

Art. 21. A petição de alteração ou inclusão do local da linha de embalagem primária deverá ser acompanhada do protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote.

Parágrafo único. O local da linha de embalagem primária alterado ou incluído deve possuir CBPF válido emitido pela Anvisa.

Art. 22. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária.

Art. 23. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.

Art. 24. As alterações ou inclusões de local de embalagem primária poderão ser implementadas imediatamente após a data de protocolo da petição.

Seção III

Alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico

Art. 25. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico relacionada a uma ou mais etapas ou à totalidade do processo de fabricação de medicamento ou de produto tradicional fitoterápico deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído); e

IV - relatório do estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP.

§ 1º Quando isoladas, as alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária deverão ser realizadas de acordo com as regras contidas nas Seções I e II deste Capítulo.

§ 2º Para fins desta Resolução, não deverão ser peticionadas as alterações ou inclusões das etapas de aquisição de materiais, de pesagem, de embalagens, de estocagem e de expedição do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico.

§ 3º O documento a que se refere o inciso III desse artigo poderá ser substituído pelo protocolo de estudo 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 o referido produto no local de fabricação anterior, e quando a alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico:

I - não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos;

II - resultar em alteração menor de processo produtivo;

III - resultar em alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento;

ou

IV - resultar em alteração de equipamento misturador de desenho V para Bin ou vice-versa.

§ 4º O local de fabricação alterado ou incluído deverá possuir CBPF válido emitido pela Anvisa.

Art. 26. É permitida, concomitantemente, a alteração menor ou moderada do processo de produção ou a alteração dos equipamentos.

Art. 27. As alterações ou inclusões de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Art. 28. Nos casos em que a alteração ou inclusão de local de fabricação 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, ou resultar em alteração de equipamento misturador de desenho V para Bin ou vice-versa, e caso não haja manifestação contrária da Anvisa, a empresa poderá implementar a referida alteração ou inclusão em 60 (sessenta) dias após a data de protocolo da petição.

Parágrafo único. Dentro do prazo de análise de 60 (sessenta) dias, não caberá a formulação de exigência, mas somente o deferimento ou indeferimento da petição.

CAPÍTULO IV

INCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE LOCAL DE CONTROLE DE QUALIDADE DO MEDICAMENTO FITOTERÁPICO, DO PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO OU DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

Art. 29. A petição de inclusão ou alteração de local da realização de um ou mais testes de controle de qualidade, para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do medicamento fitoterápico, do produto tradicional fitoterápico ou da matéria-prima vegetal, mantendo-se inalterados os testes, limites de especificação e método analítico, com ou sem alteração de endereço, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - laudo analítico de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento fitoterápico, do produto tradicional fitoterápico ou da matéria-prima vegetal referente a 1 (um) lote analisado no local aprovado e 1 (um) lote industrial analisado no local proposto;

II - relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade, elaborado pelo novo local proposto; e

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote.

§ 1º Nos casos em que houver inclusão ou alteração de local de realização dos testes de controle de qualidade das matérias-primas vegetais não ativas do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico que utilizam método estabelecido em farmacopeia reconhecida, é dispensada a apresentação do inciso II deste artigo, devendo ser enviada somente a cópia da monografia.

§ 2º Nos casos em que não houver inclusão ou não houver alteração no local de realização dos testes de controle de qualidade do estudo de estabilidade, é dispensada a apresentação do inciso III deste artigo.

§ 3º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, esta deve possuir CBPF válido emitido pela Anvisa.

§ 4º Quando a inclusão ou alteração não for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, deve ser apresentado documento que comprove o cumprimento pelo laboratório contratado das boas práticas laboratoriais.

§ 5º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório internacional, deverá ser apresentada comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou das boas práticas laboratoriais.

Art. 30. A inclusão ou alteração de local de controle de qualidade poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 29 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

CAPÍTULO V

MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO

Seção I

Alteração ou inclusão menor no processo de produção

Art. 31. Consideram-se alteração ou inclusão menor no processo de produção os ajustes de menor impacto no processo produtivo relacionados à alteração de parâmetros de etapas do processo, tais como: velocidade, temperatura, tempo e ordem de adição dos componentes da fórmula, para os quais deverão ser apresentados os seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtidos para 1 (um) lote; e

III - protocolo de estudo de estabilidade (acelerado e de longa duração) referente ao primeiro lote produzido ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Art. 32. As alterações ou inclusões menores no processo de produção poderão ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 31 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Seção II

Alteração ou inclusão moderada no processo de produção

Art. 33. Consideram-se alteração ou inclusão moderada no processo de produção os ajustes de impacto moderado no processo produtivo que não se enquadrem em alteração menor ou maior do processo de produção, cujas petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Art. 34. As alterações ou inclusões moderadas no processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Alteração ou inclusão maior no processo de produção

Art. 35. Consideram-se alteração ou inclusão maior no processo de produção as mudanças que alterem o tipo de processo de produção, como, por exemplo, a mudança de via seca para úmida e vice-versa, cujas petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído); e

IV - relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP.

Art. 36. As alterações ou inclusões maiores no processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO VI

MUDANÇAS RELACIONADAS AO EQUIPAMENTO

Seção I

Alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária e secundária

Art. 37. A alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária e secundária poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e de análise prévia pela Anvisa, e a mudança deverá ser registrada no HMP.

Seção II

Alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento

Art. 38. Na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, excetuando os equipamentos da linha de embalagem, devem ser apresentados os seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e

III - protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração referente ao primeiro lote produzido ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Parágrafo único. Quando se tratar de inclusão de equipamento com mesma capacidade, sistema de automatização e processo produtivo, é dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso III deste artigo.

Art. 39. É permitida a variação da capacidade, a automatização do equipamento ou alteração menor do processo de produção concomitantemente com a alteração a que se refere esta Seção.

Art. 40. As alterações ou inclusões de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento poderão ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 38 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Seção III

Alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento

Art. 41. A petição de alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento ou de equipamento com diferente desenho e mesmo princípio de funcionamento, excetuando-se os equipamentos da linha de embalagem, deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído); e

IV - relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP.

Art. 42. É permitida, concomitantemente, a alteração menor e moderada do processo de produção em função da alteração de equipamento.

Art. 43. As alterações ou inclusões de equipamentos com diferentes desenho e princípio de funcionamento só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO VII

MUDANÇAS RELACIONADAS AO TAMANHO DO LOTE

Seção I

Inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes

Art. 44. Na inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes o tamanho do lote piloto, deverão ser apresentados os seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A", "C" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e

III - protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração referente ao primeiro lote produzido ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Art. 45. É permitida, concomitantemente, 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.

Art. 46. A inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 44 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Seção II

Inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes

Art. 47. A petição de inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes o tamanho do lote piloto deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A", "C" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Art. 48. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e a alteração ou a inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 49. Caso não haja manifestação contrária da Anvisa, a inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes poderá ser implementada 60 (sessenta) dias após a data de protocolo de sua petição.

CAPÍTULO VIII

MUDANÇAS RELACIONADAS AOS EXCIPIENTES

Art. 50. O Anexo II desta Resolução determina os Critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em alteração menor, moderada e maior para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata.

§ 1º Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha demonstrado segurança e eficácia.

§ 2º Para formas farmacêuticas sólidas, deve-se considerar que:

I - a alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deverá ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação;

II - as porcentagens da tabela I do Anexo II estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potência declarada na embalagem, sendo que, para alterações menores de excipientes, o peso total da forma farmacêutica deverá permanecer dentro da faixa originalmente especificada; e

III - o efeito aditivo das alterações dos excipientes não pode ser superior a 5% para alteração menor e a 10% para alteração moderada.

Seção I

Inclusão de nova apresentação por inclusão de sabor

Art. 51. A inclusão de sabor por meio da adição ou exclusão de aromatizante, edulcorante, corante ou flavorizante a uma formulação já registrada deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - código GTIN - Global Trade Item Number (Número Global de Item Comercial) - para as novas apresentações;

II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;

III - laudo analítico de controle de qualidade dos excipientes cujas informações não constam do dossiê de registro;

IV - informações referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou outra que vier a substituí-la, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 68, de 28 de março de 2003, ou outra que vier a substituí-la;

V - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para 1 (um) lote;

VI - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado; e

VII - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado, quando aplicável (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

§ 1º Nos casos em que a solicitação resultar em exclusão de corante, edulcorante, aromatizante ou flavorizante de uma formulação já registrada, permite-se a apresentação do protocolo de estabilidade do primeiro lote em substituição ao relatório de estudo de estabilidade de 1 (um) lote.

§ 2º Nos casos em que a solicitação tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor, sabor ou odor, será dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso VI deste artigo.

§ 3º Nos casos em que os métodos analíticos dos novos excipientes não sejam farmacopeicos, apresentar a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade.

Art. 52. A inclusão de nova apresentação por inclusão de sabor resulta em novo número de registro e não cancela o anterior.

§ 1º Caso não exista interesse em manter a apresentação anterior, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º Caso a empresa queira alterar o sabor sem resultar em um novo número de registro, deverá peticionar a alteração menor ou moderada de excipientes.

Art. 53. A inclusão de nova apresentação por alteração de sabor só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Alteração menor de excipiente

Art. 54. O disposto nesta Seção refere-se à redução ou exclusão de corante, edulcorante, flavorizante ou aromatizante e às alterações quantitativas que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo II desta Resolução, cuja petição deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - informações referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro, conforme a Resolução - RDC nº 305, de 2002, ou outra que vier a substituí-la, e a Resolução - RDC nº 68, de 2003, ou outra que vier a substituí-la;

III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para 1 (um) lote;

IV - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;

V - protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração referente a 1 (um) lote do produto acabado; e

VI - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante.

Parágrafo único. Quando se tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor, sabor ou odor, será dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso IV deste artigo.

Art. 55. A alteração menor de excipiente poderá ser implementada imediatamente após o protocolo da petição.

Seção III

Alteração moderada de excipiente

Art. 56. As mudanças quantitativas e qualitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo II desta Resolução e as alterações referentes às formas farmacêuticas não contempladas pelo referido Anexo II são enquadradas como alteração moderada de excipiente para as quais deverão ser apresentados os seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico dos excipientes cujas informações não constam do dossiê de registro e, não sendo método farmacopeico, a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade;

III - informações referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro, conforme a Resolução - RDC nº 305, de 2002, ou outra que vier a substituí-la, e a Resolução - RDC nº 68, de 2003, ou outra que vier a substituí-la;

IV - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;

V - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;

VI - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído); e

VII - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante.

Art. 57. A alteração moderada de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção IV

Alteração maior de excipiente

Art. 58. As mudanças quantitativas e qualitativas de excipientes que estiverem acima dos limites descritos para alteração moderada, conforme o Anexo II desta Resolução, são consideradas alterações maiores de excipiente, cujas petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - laudo analítico dos excipientes cujas informações não constam do dossiê de registro e, não sendo método farmacopeico, a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade;

III - informações referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro, conforme a Resolução - RDC nº 305, de 2002, ou outra que vier a substituí-la, e a Resolução - RDC nº 68, de 2003, ou outra que vier a substituí-la;

IV - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;

V - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;

VI - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);

VII - relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP;

VIII - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante.

Art. 59. A alteração maior de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO IX

MUDANÇAS RELACIONADAS À ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO PRODUTO ACABADO

Art. 60. O disposto neste Capítulo refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de método e/ou especificação do produto acabado que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Parágrafo único. A alteração, inclusão ou exclusão de método ou especificação do produto acabado que seja decorrente de alteração pós-registro será analisada conjuntamente à alteração proposta.

Seção I

Adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação

Art. 61. A mudança da faixa de especificação e a atualização, inclusão ou substituição do método analítico para fins de adequação a compêndio oficial, ou ainda a qualquer estreitamento da faixa de especificação, deverá ser acompanhada da descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do novo método proposto, incluindo a nova referência, e poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa.

Parágrafo único. A documentação exigida deverá ser anexada ao HMP.

Art. 62. Não é permitida exclusão de método analítico ou de especificações obrigatórias para a forma farmacêutica.

Seção II

Atualização de especificações e método analítico

Art. 63. O disposto nesta Seção refere-se aos seguintes pedidos:

I - atualização de especificações e de métodos analíticos nos casos em que ocorra alteração ou inclusão de métodos analíticos ou de especificações que não constem nos compêndios oficiais aceitos pela Anvisa;

II - atualização, substituição ou inclusão de métodos analíticos, ou especificações de métodos de métodos de quantificação de teor por controle biológico; e

III - exclusão de métodos analíticos ou especificações.

Parágrafo único. Qualquer inclusão de novo teste de controle de qualidade aos testes já aprovados para os medicamentos fitoterápicos e para os produtos tradicionais fitoterápicos serão de implementação imediata e deverão ter sua metodologia incluída no HMP.

Art. 64. A petição de atualização de especificações e método analítico deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - descrição da especificação e método analítico já aprovado e do novo método proposto, com cópia da referência farmacopeica utilizada;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado indicando o método utilizado, especificação e os resultados obtidos para 1 (um) lote; e

III - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado.

Art. 65. Não é permitida a exclusão de método analítico ou de especificações obrigatórias para a forma farmacêutica.

Art. 66. A atualização de especificações e de método analítico só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO X

MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO PRODUTO ACABADO

Seção I

Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação

Art. 67. A petição de redução do prazo de validade do produto acabado, mantendo-se os cuidados de conservação inalterados, deverá ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou do estudo de acompanhamento referente a 1 (um) lote.

Art. 68. A redução do prazo de validade, mantendo os cuidados de conservação inalterados, poderá ser implementada imediatamente após o protocolo da petição, não necessitando de análise prévia pela Anvisa.

Seção II

Redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação

Art. 69. A redução do prazo de validade do produto acabado, alterando-se os cuidados de conservação, deverá ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes da maior e da menor concentração.

Art. 70. A redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III

Ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação

Art. 71. A petição de ampliação do prazo de validade ou de alteração dos cuidados de conservação do produto acabado deverá ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes da maior e da menor concentração.

Art. 72. A ampliação do prazo de validade ou de alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XI

INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL

Art. 73. O disposto neste Capítulo refere-se à inclusão de nova apresentação na qual ocorra alteração no volume ou no número de unidades farmacotécnicas previamente registradas, ou ainda inclusão, alteração ou retirada de acessórios.

§ 1º Caso não exista interesse em manter as apresentações anteriores, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º A nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do produto.

§ 3º Para a inclusão de nova apresentação fracionável, aplica-se, além do disposto neste capítulo, o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 80, de 11 de maio de 2006, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 74. A petição de inclusão de nova apresentação comercial deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - código GTIN para as novas apresentações; e

II - protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote.

Parágrafo único. Nos casos de formas farmacêuticas sólidas em que as unidades farmacotécnicas são embaladas isoladamente, como, por exemplo, blísteres, será dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso II deste artigo.

Art. 75. A inclusão de nova apresentação comercial e em todos os casos em que ocorra inclusão, alteração ou retirada de acessórios só poderão ser implementados após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XII

INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO

Art. 76. O disposto neste Capítulo refere-se à inclusão de novo acondicionamento ou de acondicionamento fracionável para um produto já registrado, cuja petição deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de estabilidade referente a 3 (três) lotes do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);

II - especificação do material de acondicionamento;

III - relatório com método e resultados de controle de qualidade de embalagem;

IV - layout atualizado de embalagem primária e secundária; e

V - código GTIN para as novas apresentações.

Parágrafo único. Caso não exista interesse em manter o acondicionamento anterior, a detentora do registro deverá solicitar o cancelamento das apresentações na justificativa técnica.

Art. 77. As apresentações resultantes da inclusão de novo acondicionamento fracionável deverão atender, além do disposto neste capítulo, ao disposto na Resolução RDC nº 80, de 2006, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 78. É permitida, concomitantemente à inclusão de novo acondicionamento, a alteração dos equipamentos utilizados exclusivamente para o processo de embalagem.

Art. 79. O relatório de estabilidade solicitado no inciso I, art. 76 desta Resolução poderá ser substituído pelo protocolo de estudo de estabilidade referente aos três lotes iniciais, nos seguintes casos:

I - alterações de material de acondicionamento em frascos de produtos sólidos, semissólidos e líquidos não estéreis:

a) de poliestireno para PVC, polietileno, polipropileno ou vidro;

b) de PVC para polietileno, polipropileno ou vidro;

c) de polietileno para polietileno de maior densidade, polipropileno de densidade superior a 0,89 ou vidro;

e

d) qualquer mudança entre vidro, metal, polipropileno de densidade superior a 0,89 e polietileno de densidade superior a 0,95;

II - alterações de material de acondicionamento de blísteres de produtos sólidos e semissólidos não estéreis:

a) de PVC para PVC/PVDC, PVC/PCTFE, PVC/PVDC/PE ou PP;

b) de PVC/PVDC para PVC/PCTFE OU PVC/PVDC/PE;

c) de PP para PVC/PVDC ou PVC/PVDC/PE; e

d) de qualquer plástico para Blister AL/AL ou Strip AL/AL.

§ 1º A substituição para produtos semissólidos e líquidos só será aceita caso sejam de base aquosa e não contenham solventes orgânicos.

§ 2º Nos casos que se enquadram no parágrafo 1º deste artigo, o material de acondicionamento proposto deverá possuir propriedade de barreira à luz equivalente ao que está sendo comparado ou deverá 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.

Art. 80. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que se enquadrem no disposto no art. 79 desta Resolução, o prazo de validade e os cuidados de conservação do acondicionamento já registrados serão mantidos para o novo acondicionamento.

Art. 81. A inclusão de novo acondicionamento só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XIII

MUDANÇAS RELACIONADAS À MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

Seção I

Alterações na especificação da matéria-prima vegetal

Art. 82. A petição de mudança no teor ou no tipo de marcador, no tipo de solvente ou na correlação droga vegetal: derivado vegetal da matéria-prima vegetal usada como ativo em um produto já registrado, podendo levar inclusive a uma alteração na cor e no odor do extrato e, conseqüentemente, do produto final, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);

II - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima vegetal para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico; e

III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico.

Art. 83. A petição de alteração na especificação da matéria-prima vegetal deverá ser acompanhada dos seguintes documentos do fabricante da matéria-prima vegetal:

I - dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação da matéria-prima vegetal;

II - informações referentes aos solventes utilizados no processo de obtenção da matéria-prima vegetal e, no caso de mistura de solventes, a proporção utilizada, quando aplicável;

III - relatório de controle de qualidade da matéria-prima vegetal, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la; e

IV - informações qualitativas e quantitativas sobre os excipientes adicionados à matéria-prima vegetal no extrato, quando aplicável.

Parágrafo único. A documentação da matéria-prima vegetal empregada como ativo deverá ser apresentada em papel timbrado do fabricante, datada e assinada pelo responsável técnico.

Art. 84. A alteração na especificação da matéria-prima vegetal só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II

Alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal

Art. 85. A petição de mudança ou inclusão de fabricante ou de local de fabricação da matéria-prima vegetal usada como ativo em um produto já registrado deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - protocolo do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração de 1 (um) lote;

II - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico; e

III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico.

Parágrafo único. O relatório do estudo de estabilidade deverá ser incluído no HMP após sua finalização.

Art. 86. A petição de alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal deverá ser acompanhada dos seguintes documentos do fabricante da matéria prima vegetal:

I - dados gerais da empresa fabricante, com o endereço completo do local de fabricação da matéria-prima vegetal; e

II - relatório de controle de qualidade da matéria-prima vegetal, conforme Resolução RDC nº 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 87. Se a mudança ou inclusão de fabricante resultar em alteração na especificação da matéria-prima vegetal, a empresa deverá peticionar o assunto "Alteração na especificação da matéria-prima vegetal".

Art. 88. A alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal poderá ser implementada imediatamente após a data de protocolo da petição.

CAPÍTULO XIV

ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA

Art. 89. A petição de alteração de posologia para um produto já registrado de mesma concentração, forma farmacêutica e indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - para os medicamentos fitoterápicos, deve ser apresentado relatório de estudo clínico fase III do medicamento ou estudos clínicos publicados em documentação técnico-científica que justifiquem a nova posologia;

II - para os produtos tradicionais fitoterápicos, deve ser apresentada comprovação da nova posologia em literatura descrita no Anexo III da Resolução RDC n° 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la; e

III - layout atualizado de bula ou folheto informativo.

Art. 90. A alteração de posologia só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XV

AMPLIAÇÃO DE USO

Art. 91. A petição de aumento da população alvo para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - para os medicamentos fitoterápicos, deve ser apresentado relatório de estudo clínico fase III do medicamento ou estudos clínicos publicados em documentação técnico-científica que justifiquem a ampliação de uso;

II - para os produtos tradicionais fitoterápicos, deve ser apresentada comprovação da ampliação de uso em literatura descrita no Anexo III da Resolução RDC n° 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la;

III - layout atualizado de bula ou folheto informativo; e

IV - layout atualizado de embalagem primária e secundária.

Art. 92. A ampliação de uso só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XVI

INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Art. 93. A petição de inclusão de nova via de administração para um produto já registrado na mesma concentração, forma farmacêutica e indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - comprovação de eficácia/efetividade e segurança, conforme Resolução RDC n° 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la;

II - layout atualizado de bula ou folheto informativo;

III - Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco do produto, quando existente; e

IV - layout atualizado de embalagem primária e secundária.

Art. 94. Para nova via de administração no país, a peticionária deverá apresentar os seguintes documentos:

I - para os medicamentos fitoterápicos, deve ser apresentado relatório de estudo clínico fase III do medicamento ou estudos clínicos publicados em documentação técnico-científica que embase a solicitação; e

II - para os produtos tradicionais fitoterápicos, deve ser apresentada comprovação da nova via de administração no país em literatura descrita no Anexo III da Resolução RDC n° 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 95. A inclusão de nova via de administração só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XVII

INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA OU ALEGAÇÃO DE USO

Art. 96. A petição de inclusão de nova indicação terapêutica, no caso de medicamento fitoterápico, ou alegação de uso, no caso de produto tradicional fitoterápico, já registrados na mesma concentração e forma farmacêutica, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - comprovação de eficácia/efetividade e segurança, conforme Resolução RDC n° 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la;

II - layout atualizado de bula ou folheto informativo; e

III - layout atualizado de embalagem primária e secundária, quando se tratar de medicamentos fitoterápicos isentos de prescrição e de produtos tradicionais fitoterápicos.

Art. 97. A inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos fitoterápicos ou alegação de uso para produtos tradicionais fitoterápicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XVIII

INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO

Art. 98. A petição de inclusão de nova concentração para um produto já registrado na mesma forma farmacêutica e indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, desde que se mantenha a mesma especificação da matéria-prima vegetal já aprovada, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - código GTIN para as novas apresentações;

II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A", "B" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

III - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima vegetal e do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante;

IV - especificação do material de acondicionamento;

V - relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem;

VI - relatório de estudo de estabilidade referente a 3 (três) lotes (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);

VII - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, quando aplicável;

VIII - layout atualizado de bula ou folheto informativo;

IX - layout atualizado de embalagem primária e secundária;

X - comprovação de segurança e eficácia/efetividade, conforme Resolução RDC nº 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la; e

XI - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado, quando aplicável.

Parágrafo único. Nos casos em que não houver alteração do material de acondicionamento, em relação às apresentações anteriormente registradas, é dispensada a apresentação do inciso IV deste artigo.

Art. 99. A inclusão de nova concentração só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XIX

INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÊUTICA

Art. 100. A petição de inclusão de nova forma farmacêutica para um produto já registrado, na mesma indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - código GTIN para as novas apresentações;

II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;

III - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima vegetal e do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante;

IV - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado, quando aplicável;

V - relatório de estudo de estabilidade referente a 3 (três) lotes (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);

VI - comprovação de segurança e eficácia/efetividade, conforme Resolução RDC nº 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la, ou comprovação da equivalência de marcadores da nova forma farmacêutica com a anteriormente registrada;

VII - especificação do material de acondicionamento;

VIII - layout atualizado de embalagem primária e secundária;

IX - layout atualizado de bula ou folheto informativo; e

X - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado.

Parágrafo único. A linha de produção da nova forma farmacêutica deve possuir CBPF válido emitido pela Anvisa.

Art. 101. A inclusão de nova forma farmacêutica só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XX

MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM

Art. 102. A petição de alteração da embalagem dos medicamentos fitoterápicos ou dos produtos tradicionais fitoterápicos já registrados que não tenha sido contemplada em norma específica ou que não seja

decorrente de alteração pós-registro deverá ser acompanhada do layout atualizado de embalagem primária e secundária.

Parágrafo único. A alteração de que trata o caput deste Artigo só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XXI

MUDANÇAS RELACIONADAS À BULA OU AO FOLHETO INFORMATIVO

Art. 103. A petição de alteração do texto de bula de medicamentos fitoterápicos ou do texto do folheto informativo de produtos tradicionais fitoterápicos já registrados que não tenha sido contemplada em norma específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro deverá ser acompanhada do layout atualizado de bula ou de folheto informativo.

Parágrafo único. A alteração de que trata o caput deste Artigo só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XXII

MUDANÇAS RELACIONADAS À RESTRIÇÃO DE VENDA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Art. 104. A petição de alteração da restrição de venda de medicamentos já registrados deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - comprovação de eficácia e segurança, conforme Resolução RDC nº 26, de 2014, ou outra que vier a substituí-la;

II - Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco do produto, quando existente;

III - layout atualizado de embalagem primária e secundária; e

IV - layout atualizado de bula.

Art. 105. A alteração da restrição de venda só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Parágrafo único. As alterações de restrição de venda resultantes de atualização de norma específica poderão ser implementadas imediatamente após a data de protocolo da petição, a documentação exigida no art. 104 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

CAPÍTULO XXIII

MUDANÇAS RELACIONADAS AO NOME COMERCIAL

Art. 106. A petição de alteração do nome comercial de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos já registrados deverá ser acompanhada de declaração de não comercialização do produto.

Art. 107. A alteração do nome comercial de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

CAPÍTULO XXIV

SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO

Art. 108. A suspensão temporária de fabricação de um medicamento fitoterápico ou de um produto tradicional fitoterápico registrado, que não implique o cancelamento do seu registro, poderá ser implementada 6 (seis) meses após a data da comunicação da suspensão à Anvisa, na forma do art. 23 do Decreto no 8.077, de 14 de agosto de 2013, ou outra que vier a substituí-lo.

Parágrafo único. A petição de suspensão temporária de fabricação deverá vir acompanhada dos documentos citados no art. 6º desta Resolução.

CAPÍTULO XXV

REATIVAÇÃO DA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO E DE PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

Art. 109. O disposto neste Capítulo refere-se à solicitação de retomada da fabricação de um medicamento fitoterápico ou de um produto tradicional fitoterápico já registrado.

Art. 110. Nos casos em que a suspensão da fabricação foi motivada pelo não atendimento de requisitos técnicos, a reativação da fabricação ficará condicionada ao cumprimento dos requisitos que motivaram a suspensão e à existência de CBPF válido e emitido pela Anvisa.

Art. 111. A reativação da fabricação de medicamento fitoterápico ou de produto tradicional fitoterápico pelo não atendimento de requerimentos técnicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Art. 112. Nos casos em que a suspensão de fabricação não for decorrente do não atendimento de requisitos técnicos, a reativação poderá ocorrer imediatamente após a data de protocolo da petição.

CAPÍTULO XXVI

CANCELAMENTO DE APRESENTAÇÃO OU DE REGISTRO

Art. 113. O cancelamento do registro de determinadas apresentações ou de todas as apresentações do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico poderá ser implementado 6 (seis) meses após a data da comunicação da suspensão à Anvisa, na forma do art. 23 do Decreto nº 8.077, de 2013, ou outra que vier a substituí-lo.

Parágrafo único. A petição de cancelamento do registro de determinadas apresentações ou de todas as apresentações deverá vir acompanhada dos documentos citados no art. 6º desta Resolução.

CAPÍTULO XXVII

EXCLUSÃO DE FABRICANTE, DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL, DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, DE LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO

Art. 114. As petições de exclusão referidas neste Capítulo deverão ser acompanhadas da lista dos locais que permanecem operantes, assinadas pelo responsável técnico da empresa detentora do registro.

Art. 115. As exclusões referidas neste Capítulo poderão ser implementadas imediatamente após o protocolo da petição.

CAPÍTULO XXVIII

HISTÓRICO DE MUDANÇA DO PRODUTO

Art. 116. O HMP deverá ser protocolado na Anvisa anualmente, no mês do vencimento do registro, e poderá ser objeto de auditoria pela unidade organizacional responsável pela regularização dos medicamentos fitoterápicos e dos produtos tradicionais fitoterápicos.

§ 1º O HMP deve estar disponível para consulta na empresa.

§ 2º O HMP deve conter todas as mudanças pós-registro ocorridas nos últimos 12 (doze) meses, inclusive as peticionadas na Anvisa, relacionadas ao medicamento fitoterápico ou ao produto tradicional fitoterápico a que se referem, após seu deferimento.

§ 3º O HMP também deverá conter os relatórios dos estudos de estabilidade concluídos no período.

§ 4º Para os casos de mudanças concomitantes, o preenchimento do HMP deve ser feito apenas com o assunto de protocolização, incluindo-se a mudança decorrente da alteração protocolada na justificativa do HMP.

§ 5º Para os casos de mudanças paralelas em que uma alteração foi peticionada e outra foi incluída no HMP, o preenchimento do HMP implicará o preenchimento de uma linha para cada mudança.

§ 6º O preenchimento no HMP de ambas as alterações de que trata o § 5º deste Artigo deverá ser realizado somente após a aprovação da alteração submetida à Anvisa.

CAPÍTULO XXIX

DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 117. As condições anteriores à mudança indeferida conforme art. 4º desta Resolução, deverão ser restabelecidas imediatamente após a intimação do interessado pela Anvisa.

Parágrafo único. As condições anteriores às alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária que forem indeferidas deverão ser restabelecidas em até 30 (trinta) dias após a intimação do interessado pela Anvisa.

Art. 118. As decisões da Anvisa quanto à avaliação das solicitações pós-registro serão publicadas no Diário Oficial da União ou em outro meio de divulgação institucional, quando aplicável.

Art. 119. Nos casos não previstos nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados, ficará a critério da Anvisa estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

Art. 120. A Anvisa poderá solicitar documentos adicionais quando julgar necessário.

Art. 121. As recomendações da Anvisa para o pós-registro de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos serão disponibilizadas para consulta no sítio eletrônico desta Agência.

Art. 122. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no regulamento por ela aprovado constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 123. Ficam revogados:

I - a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 38, de 18 de junho de 2014, publicada no DOU nº 116, de 20 de junho de 2014, seção 1, pág. 82; e

II - a Instrução Normativa - IN nº 5, de 18 de junho de 2014, publicada no DOU nº 116, de 20 de junho de 2014, seção 1, pág. 87.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

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 ou folheto informativo e embalagens 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.

ANEXO II

ANEXO DE EXCIPIENTES

Tabela I - Critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em alteração menor, moderada e maior de excipientes para 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

ANEXO III

RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

Cabeçalho				
Princípio ativo				
Nome comercial				
Forma farmacêutica				
Concentração				
Fórmula mestra				
Substância	Número DCB, DCI ou CAS	Quantidade	% p/p da forma farmacêutica	Função na fórmula
Informações do lote				
Tamanho do lote piloto				
Tamanho máximo aprovado				
Tamanho mínimo aprovado				
Tamanho do lote produzido				
Ordem de produção				
Processo produtivo ¹				
Endereço completo (incluindo cidade, país e CNPJ)				

Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)
Descrição do processo farmacotécnico
Método de controle em processo (incluindo referência bibliográfica - validação)

Fluxograma de produção

Etapa ²	Substância ³	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária	Equipamento ⁴	Controle em processo ⁵
--------------------	-------------------------	-------------------	---------------------------------	--------------------------	-----------------------------------

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

ANEXO IV

QUADROS COMPARATIVOS

Quadro A - Cabeçalho: Princípio ativo, Nome comercial, Forma farmacêutica, Concentração

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

Quadro C - Comparativo de tamanho de lote		
	Lote aprovado	Lote proposto
Tamanho do lote piloto		
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		
Método de controle em processo com especificação		

Fluxograma de produção aprovado					
Etapa ²	Substância ³	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária	Equipamentos ⁴	Controle em processo ⁵
Fluxograma de produção proposto					
Etapa ²	Substância ³	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária	Equipamentos ⁴	Controle em processo ⁵

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