

1. MUDANÇAS RELACIONADAS AO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO			
Considera-se fabricante do IFA ou local de fabricação do IFA, a empresa responsável por uma ou mais etapas de fabricação do IFA. Fica facultado ao(s) fabricante(s) de IFA enviar diretamente à ANVISA, no prazo de 30 (trinta) dias após o protocolo, a documentação relacionada ao IFA, devidamente identificada com o número do processo e expediente a que se relaciona.			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. mudança de razão social do local de fabricação do IFA	Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacêutico	Devem se manter inalterados rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes e especificações do IFA.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
c. substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA	Permite-se concomitantemente alteração de processo de produção do IFA. Incluem-se os casos de substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacêutico, quando não se enquadrar no assunto específico do item "b".	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor de produção do IFA	Não deve haver alteração significativa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima de 0,10%, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais), bem como alteração das propriedades físico-químicas. Deve se manter inalterada a rota de síntese, isto é, os intermediários permanecem os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo. As especificações da substância ativa ou intermediários devem se manter inalteradas.	4, 5, 6, 7, 10, 14, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior de produção do IFA	Refere-se às mudanças que não se enquadram nas condições de mudança menor de produção do IFA (item "d").	4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
Documentação			
1	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada.		
2	Lista contendo os nomes e endereços das empresas envolvidas nas diferentes etapas de fabricação, incluindo redução do tamanho de partícula, controle de qualidade e estabilidade do IFA.		
3	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA para o insumo farmacêutico ativo, objeto de registro, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC, desde que satisfatória na última inspeção. No caso de IFAs não constantes da lista de prioridades de registro e com fabricação internacional, este documento poderá ser substituído por Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem.		
4	Declaração de que a validação de processo do IFA foi realizada.		
5	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.		
6	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.		
7	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição proposta.		
8	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade -do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento.		
9	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.		
10	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.		
11	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Para substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA (item "c"), quando não houver alteração da rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes, especificações do IFA, perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição de tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.		
12	Relatório técnico contendo as seguintes informações sobre o IFA: a) nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); b) estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa; c) propriedades físico-químicas: forma física do sal, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa; d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e respectivo(s) endereço(s); e) documento do órgão oficial sanitário do país de origem informando as atividades autorizadas para o fabricante ou declaração do fabricante do IFA informando que o país de origem não dispõe de tal documento; f) descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica; g) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA e suas características e informações sobre impurezas; h) descrição dos testes, limites de especificação e métodos de controle de qualidade do IFA, acompanhado de relatório de validação dos métodos analíticos; i) relatório de estudo de estabilidade do IFA contendo um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e j) descrição do material de embalagem primária. Para substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA (item "c"), mudança maior de produção do IFA (item "e"), nos casos de IFA regularmente registrado na Anvisa, informar o número do processo de registro e o número de registro do insumo, em substituição aos itens "b", "f", "g", "i" e "j" deste documento.		
13	Avaliação do perfil comparativo de impurezas (entre a condição aprovada e proposta), incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.		
14	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "c" e "e", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.		
15	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrer alterações em propriedades físico-químicas do IFA com potencial impacto em biodisponibilidade, esta prova pode ser dispensada.		
16	Relatório técnico contendo descrição da rota de síntese e fluxograma de fabricação do IFA, destacando-se a alteração proposta e respectivos controles das etapas críticas do processo de fabricação.		
17	Relatório de estudo de fotoestabilidade.		

2. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO CONTROLE DE QUALIDADE E ESTABILIDADE DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E MEDICAMENTO			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. inclusão de um novo teste	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.	1, 2, 3, 4	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
b. exclusão de um teste ou método obsoleto	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.	5, 6	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. estreitamento dos limites de especificação	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento. O estreitamento deve ocorrer dentro da faixa dos limites atualmente aprovados, mantendo-se o mesmo método analítico.	7, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
d. ampliação dos limites de especificação	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento.	7, 8, 9	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
e. mudança menor de método analítico,.	Refere-se a mudanças realizadas pelo fabricante do medicamento. Não se aplica a método biológico ou microbiológico e nem às alterações nas condições de dissolução (aparato, meio, velocidade). É necessário que ao menos uma das seguintes condições seja cumprida: 1- A mudança deve ser decorrente de atualização da monografia do produto no compêndio oficial que já era utilizado; 2- A mudança deve estar dentro da faixa prevista em capítulo geral do compêndio ao qual o método pertence; 3- Mudança de técnica não cromatográfica para técnica cromatográfica. 4- Mudança nos parâmetros de método cromatográfico isocrático, que não inclua composição química da coluna ou composição qualitativa da fase móvel.	4, 8, 10, 11, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
f. mudança maior de método analítico	Refere-se à mudança de método analítico, que não atenda às condições descritas para mudança menor realizada pelo fabricante do medicamento.	4, 8, 10, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
g. inclusão de método analítico complementar	Refere-se a inclusões realizadas pelo fabricante do medicamento. Refere-se aos casos em que um novo método será adicionado para o mesmo teste, mantendo-se também o método anterior tanto no controle de qualidade quanto na estabilidade.	4, 8, 10	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
h. mudanças realizadas pelo fabricante do IFA	Refere-se a qualquer inclusão, alteração, substituição ou exclusão de testes, especificações e métodos analíticos feita exclusivamente pelo fabricante do IFA.	14, 15, 16, 17, 18	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
Documentação			
1	Justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.		
2	Cópia do método analítico proposto com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.		

3	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA ou do medicamento referentes a 1 (um) lote analisado com o teste aprovado e 1 (um) lote analisado com o teste proposto.
4	Relatório de validação do método analítico proposto.
5	Descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e justificativa da exclusão.
6	Dados de avaliação de risco demonstrando que o teste ou método não é significativo.
7	Descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e justificativa dos limites de especificação propostos
8	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA ou do medicamento referentes a 1 (um) lote analisado com os métodos/limites de especificação aprovados e 1 (um) lote analisado com os métodos/limites de especificação propostos.
9	Dados de avaliação de risco demonstrando que a ampliação do limite não impacta na qualidade e segurança do medicamento.
10	Cópia do método analítico aprovado e do proposto com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.
11	Justificativa e avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.
12	Dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.
13	Nos casos de mudança nas condições de dissolução, relatório do desenvolvimento do método de dissolução.
14	Justificativa do fabricante do IFA para as especificações, quando não compendial.
15	Cópia de nova especificação e/ou novo método analítico emitida pelo fabricante do IFA.
16	Laudos analíticos emitidos pelo fabricante do IFA referente a 1 (um) lote analisado com a nova especificação, o novo método ou o novo teste.
17	Relatório de validação do método analítico emitido pelo fabricante do IFA.
18	Justificativa do fabricante do medicamento para não realização da mudança no seu controle de qualidade, quando aplicável.

### 3. MUDANÇAS RELACIONADAS AOS TESTES, LIMITES DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS DO CONTROLE DE QUALIDADE DO EXCIPIENTE

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. mudanças no controle de qualidade do excipiente	Refere-se a qualquer inclusão, alteração, substituição ou exclusão de testes, especificações e métodos analíticos para o excipiente realizadas pelo fabricante do medicamento.	1, 2, 3, 4	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
Documentação			
1	Descrição do teste, limites de especificação ou método analítico proposto; comparação e avaliação das diferenças entre o proposto e o aprovado e justificativa da mudança com respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio e validação.		
2	Laudos analíticos de controle de qualidade do excipiente referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos.		
3	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.		
4	Para inclusão ou substituição de método analítico, dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado, quando não compendial.		

### 4. MUDANÇAS DE DESCRIÇÃO E COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. alteração de formato e dimensões de comprimidos, cápsulas, supositórios e óvulos	Não deve haver alteração qualitativa e quantitativa da composição, do peso médio, das demais especificações e das características de desempenho do produto. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.	1, 2, 3, 4, 5	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
b. alteração, exclusão ou inclusão de marcações na forma farmacêutica incluindo marcas em alto e baixo relevo, exceto sulcos e impressões com tinta	Não deve haver alteração qualitativa e quantitativa da composição, do peso médio, das demais especificações e das características de desempenho do produto. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.	1, 2, 3, 4, 5	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
c. alteração ou inclusão de impressão com tinta	Não deve haver alteração do peso médio, das demais especificações e das características de desempenho do produto.	1, 2, 3, 5, 8, 10, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
d. mudança menor de sulco	Refere-se à inclusão, exclusão ou alteração de sulco. Não deve haver alteração das demais especificações e das características de desempenho. Deve estar de acordo com a posologia do medicamento. Para medicamentos genéricos e similares, deve ser condizente com seu medicamento de referência. Não se aplica aos medicamentos de concentração do ativo inferior a 2% por unidade posológica. Não se aplica aos comprimidos de liberação modificada. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.	1, 2, 3, 4, 5, 13	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior de sulco	Refere-se à inclusão, exclusão ou alteração de sulco que não se enquadra na mudança "d". É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.	1, 2, 3, 4, 5, 13, 14	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas em solução	Refere-se às alterações quantitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo III para as formas farmacêuticas em solução, sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes. Não se aplica a medicamentos estéreis. Não se aplica a mudanças de excipientes com função conservante e aqueles que influenciam nas características de desempenho da formulação, como aqueles que afetem a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 5, 15, 16, 17	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
g. mudança maior de excipientes para forma farmacêutica em solução	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas em solução não contempladas no item "f".	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
h. mudança menor de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	Refere-se às alterações quantitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo III para as formas farmacêuticas semissólidas sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes. Não se aplica a medicamentos estéreis. Não se aplica a alterações de excipientes que influenciam nas características de desempenho da formulação, como aqueles que afetem a absorção, liberação e solubilidade do ativo. Não se aplica a alterações de excipientes com função conservante e que afetem a distribuição do tamanho de partícula.	2, 3, 4, 5, 15, 16, 17	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
i. mudança maior de excipientes para formas farmacêuticas semissólidas	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas semissólidas não contempladas na alteração menor (item "h")	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
j. mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	Refere-se às alterações quantitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo de excipientes - Anexo III para as formas farmacêuticas sólidas sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes. Não se aplica a alteração de excipientes que influenciam nas características de desempenho da formulação, como aqueles que afetem a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 4, 5, 15, 16, 17	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
k. mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas sólidas não contempladas na alteração menor (item "j")	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
l. mudança de excipientes para as demais formas farmacêuticas	Refere-se às alterações de excipientes para as formas farmacêuticas não contempladas nos demais assuntos.	2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
m. mudança de excipientes responsáveis pela cor e sabor	Refere-se à exclusão ou alteração quantitativa e/ou qualitativa de excipientes responsáveis exclusivamente por dar cor e/ou sabor a uma formulação já registrada, sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes além das referentes à mudança descrita. Essa mudança não pode influenciar nas características de desempenho da formulação, como a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 19	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
n. inclusão de nova apresentação por alteração de sabor	Refere-se à inclusão de uma nova apresentação por meio da adição de excipientes responsáveis exclusivamente por dar cor e/ou sabor a uma formulação já registrada sem alteração nas especificações do produto acabado e dos excipientes além das referentes à mudança descrita. Essa mudança não pode influenciar nas características de desempenho da formulação, como a absorção e solubilidade do ativo.	2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 18, 19	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação. Caso não exista interesse em manter a apresentação anterior, deverá ser peticionado o cancelamento da

		apresentação.
Documentação		
1	Descrição das especificações relacionadas à mudança aprovada e proposta.	
2	Discussão sobre as diferenças entre o processo de produção aprovado e o proposto, destacando o potencial impacto no desempenho do produto.	
3	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado com a condição aprovada e 1 (um) lote fabricado com a condição proposta. No caso de soluções, deve conter testes como viscosidade, pH e osmolaridade (itens "f" e "g").	
4	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. No caso do item "d" e "e", perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada com o comprimido inteiro e a nova condição com o comprimido inteiro e partido. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "e", "i", "k", "l", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.	
5	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.	
6	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança. No caso de mudança nos excipientes responsáveis pela cor e sabor e inclusão de nova apresentação por alteração de sabor (itens m e n), deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 2(dois) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e o primeiro lote industrial produzido após a aprovação e implementação da mudança. Caso a mudança resulte em exclusão ou diminuição de excipientes responsáveis pela cor e sabor, pode-se apresentar protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ao invés do relatório.	
7	Relatório de estudo de fotoestabilidade.	
8	Descrição dos componentes da tinta e comprovação de seu uso farmacêutico.	
9	Discussão sobre a escolha do excipiente e dados de compatibilidade entre os componentes do medicamento, os novos excipientes e a embalagem.	
10	Especificações dos excipientes cujas informações ainda não constem no registro, acompanhadas de testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, laudo analítico de controle de qualidade e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio.	
11	Nos casos de excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração apresentar documentos com os detalhes de fabricação, caracterização e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança.	
12	Avaliação da interferência da tinta no método de análise do produto acabado.	
13	Dados que demonstrem a equivalência entre especificações e as características de desempenho do medicamento aprovado e do medicamento proposto, tanto do comprimido inteiro quanto partido. Nos casos de exclusão de sulco, esta prova pode ser dispensada.	
14	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. No caso de mudança maior de sulco (item "e"), pode ser apresentada justificativa de ausência. No caso de mudança maior para sólidos (item "k"), caso a alteração seja enquadrada como moderada nos termos do anexo III, esta prova pode ser dispensada.	
15	Ordem de produção e quadro comparativo "A" do anexo IV.	
16	Protocolo de validação do processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.	
17	Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação.	
18	Informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível.	
19	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento. Para o item "m", caso a mudança resulte em exclusão ou diminuição de excipientes responsáveis pela cor e sabor, esta prova pode ser dispensada.	

#### 5. MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE UMA OU MAIS ETAPAS DO PROCESSO PRODUTIVO DO MEDICAMENTO

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. alteração de razão social do local de fabricação	Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. inclusão ou substituição de local de embalagem secundária		2	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
c. inclusão ou substituição de local de embalagem primária	Refere-se às mudanças relacionadas à inclusão ou substituição do local da linha de embalagem primária com ou sem alteração de endereço. Não se aplica para medicamentos estéreis. É permitida a inclusão ou alteração concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.	3, 4, 7	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
d. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	Refere-se à inclusão ou substituição de local de uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação convencional com ou sem alteração de endereço. Não se aplica para produtos estéreis. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção, a alteração de capacidade ou automatização dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
e. inclusão ou substituição menor de local de fabricação de medicamento de liberação modificada.	Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação modificada, sem alteração de endereço. Não se aplica a medicamentos estéreis de liberação modificada. Não se aplica para o caso que seja identificada a necessidade de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção ou a alteração menor dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
f. inclusão ou substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada.	Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos de liberação modificada, com alteração de endereço. Refere-se aos casos que não se enquadra na mudança item "e". É permitida, concomitantemente, a alteração do processo de produção ou a alteração dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
g. inclusão ou substituição de local de fabricação de medicamento estéril	Refere-se à alteração ou à inclusão de local relacionada a uma ou mais etapas ou a totalidade do processo de fabricação de medicamentos estéreis, com ou sem alteração de endereço. Refere-se ainda à inclusão ou substituição de local de embalagem primária de medicamentos estéreis. Não se aplica a medicamentos estéreis de liberação modificada. É permitida, concomitantemente, a alteração do processo de produção ou a alteração dos equipamentos, a inclusão ou substituição de local de controle de qualidade.	3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação no prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a primeira manifestação.
h. inclusão ou substituição de local de controle de qualidade	Refere-se à inclusão ou substituição de local da realização de um ou mais testes de controle de qualidade, para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do medicamento, mantendo-se inalterados teste, limites de especificação e método, com ou sem alteração de endereço.	10, 12, 14	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

#### Documentação

1	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada. A atualização do registro somente deve ser realizada após a regularização da AFE para empresas nacionais ou do CBPF para empresas localizadas fora do Brasil.
2	Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado.
3	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado.
4	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
5	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas.
6	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.
7	Relatório sumário da validação de processo. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto.
8	Protocolo de validação de processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.
9	Ordem de produção e quadro comparativo "B" do anexo IV.
10	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado/analísado no local aprovado e 1 (um) lote industrial fabricado/analísado no local proposto.
11	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta, em substituição à esta prova. Para as mudanças "f" e "g", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.

12	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.
13	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.
14	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, no caso de laboratório instalado em indústria farmacêutica. Quando a inclusão ou substituição não for para uma indústria farmacêutica poderá ser apresentada habilitação Reblas. Para laboratório instalado em indústria internacional deverá ser apresentado documento que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou equivalente que comprove o cumprimento das Boas Práticas de Laboratório.
15	Justificativa para ausência de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

6. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO MEDICAMENTO, EQUIPAMENTO E TAMANHO DE LOTE			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. mudança menor do processo de produção	Considera-se alteração ou inclusão menor do processo de produção as mudanças relacionadas à alteração de parâmetros não críticos e de etapas não críticas do processo. Os parâmetros e etapas críticas ou não críticas são os definidos na validação do processo produtivo. Não se aplica a etapa ou parâmetro de esterilização.	1, 4, 5, 6, 8, 10, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
b. mudança maior do processo de produção	Considera-se alteração ou inclusão maior do processo de produção as mudanças relacionadas à alteração de parâmetros críticos e de etapas críticas do processo, alteração no tipo de processo de produção, como a mudança entre via seca, via úmida ou compressão direta, mudanças relacionadas a parâmetros de esterilização, alterações que impactem no sistema de liberação do fármaco ou que não se enquadrem em mudança menor do processo de produção. Os parâmetros e etapas críticas ou não críticas são os definidos na validação do processo produtivo. É permitida concomitantemente a mudança menor de equipamento e a inclusão menor de tamanho do lote em função da mudança maior do processo de produção.	1, 4, 5, 7, 9, 10, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. inclusão ou substituição de equipamento de embalagem primária	Não se aplica para produtos estéreis.	3, 6, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
d. mudança menor de equipamento	Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento com mesmo ou diferente desenho e princípio de funcionamento de etapas não críticas ou com mesmo desenho e princípio de funcionamento de etapas críticas do processo produtivo. Não se aplica a alteração ou inclusão de equipamentos utilizados no processamento asséptico e em etapas que tenham potencial impacto no sistema de liberação modificada. É permitida, concomitantemente, a alteração da capacidade, a automatização do equipamento, ou alteração menor do processo de produção em função da alteração de equipamento. As etapas e equipamentos considerados críticos são os definidos na validação de processo produtivo.	1, 4, 5, 7, 8, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior de equipamento	Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento ou de equipamento com diferente desenho e mesmo princípio de funcionamento de etapas críticas do processo produtivo. As etapas e equipamentos considerados críticos são os definidos na validação de processo produtivo. Refere-se à substituição, inclusão ou exclusão de equipamento de embalagem primária de medicamentos estéreis. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção em função da alteração de equipamento.	1, 4, 5, 7, 9, 12	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. inclusão menor de tamanho de lote	Refere-se ao aumento do tamanho de lote de formas farmacêuticas de liberação imediata, à diminuição do tamanho de lote de todas as formas farmacêuticas e ao aumento de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes o tamanho de lote referência de medicamentos de liberação modificada e formas farmacêuticas especializadas. Lote referência é o último lote utilizado para a comprovação de segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso. Não se aplica aos medicamentos de concentração do ativo em relação à fórmula inferior a 2% (dois por cento) por unidade posológica, exceto para soluções. Não se aplica aos medicamentos sólidos orais cujo tamanho do lote referência seja inferior a 100.000 (cem mil) unidades farmacotécnicas ou 10% (dez por cento) do tamanho do lote produzido em escala industrial, o que for maior. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração da capacidade e/ou automatização do equipamento, desde que essa alteração seja decorrente da inclusão de tamanho de lote.	2, 4, 5, 7, 8	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
g. inclusão maior de tamanho do lote	Refere-se ao aumento de tamanho de lote não contemplado na inclusão menor de tamanho de lote. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração da capacidade e/ou automatização do equipamento, desde que essa alteração seja decorrente da inclusão de tamanho de lote.	2, 4, 5, 7, 9, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

Documentação	
1	Ordem de produção e quadro comparativo "B" do anexo IV.
2	Ordem de produção e quadro comparativo "B" e "C" do anexo IV.
3	Quadro comparativo "B" do anexo IV.
4	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta.
5	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para forma farmacêutica em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "b" e "g", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.
6	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
7	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Para mudança maior do processo de produção (item "b") e mudança maior de equipamento (item "e"), deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 1(um) lote apresentado nesta petição e os 2(dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança. Para mudança menor de equipamento (item "d"), quando se tratar de substituição ou inclusão de equipamento de mesmo desenho e princípio de funcionamento, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial. Para inclusão menor de tamanho de lote (item "f"), quando se tratar de aumento ou redução de tamanho de lote em até 10 vezes o tamanho de lote referência, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.
8	Relatório sumário de validação de processo. No mínimo três lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito no local proposto. Para mudança menor de equipamento (item "d"), apresentar estudo de similaridade para os equipamentos envolvidos.
9	Protocolo de validação de processo. Para medicamentos estéreis, também deverá ser apresentado relatório sumário da validação do processo de esterilização.
10	Resultados e discussão do teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando estes forem utilizados na formulação.
11	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência; Para mudança maior do processo de produção (item b), no caso de alterações ou inclusões de produção que não impactem no sistema de liberação do fármaco ou que não alterem o tipo de processo de produção, esta prova pode ser substituída por justificativa técnica de ausência.
12	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças na morfologia das partículas e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas.

7. MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM DO MEDICAMENTO			
As mudanças relacionadas às embalagens fracionáveis devem atender, além do disposto neste quadro, o que dispõe norma específica. É permitida, concomitantemente, a alteração dos equipamentos utilizados exclusivamente para o processo de embalagem. Se a mudança relacionada à embalagem implicar em mudanças relacionadas aos limites de especificação e método analítico deve-se observar o disposto em controle de qualidade da embalagem.			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. inclusão de novo tipo de embalagem primária	Como exemplo, blíster e frasco são considerados diferentes tipos de embalagem. Caso não exista interesse em manter a embalagem anterior, a detentora deverá solicitar o cancelamento de registro da(s) apresentação(ões) na justificativa técnica.	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

b. mudança menor de composição de embalagem primária	Refere-se à alteração de composição e à inclusão de embalagem primária com diferente composição qualitativa ou quantitativa de um medicamento registrado, em que haja equivalência ou melhoria do material e das características da embalagem em relação à capacidade protetora e interação com o conteúdo, sem alterar o tipo, forma e dimensões da embalagem, a quantidade/volume por embalagem e a descrição da apresentação. Não se aplica a medicamentos estéreis.	1, 3, 4, 5, 6, 10, 11	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
c. mudança maior de composição de embalagem primária	Refere-se à alteração de composição e à inclusão de embalagem primária com diferente composição qualitativa ou quantitativa de um medicamento registrado, sem alterar o tipo e a quantidade/volume por embalagem. É permitida, concomitantemente, a mudança menor de forma e dimensões da embalagem primária, desde que essa mudança seja decorrente da mudança maior de composição da embalagem. Incluem-se os casos que não se enquadram como menor (item "b").	1, 3, 4, 5, 6, 8, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor da forma e dimensões da embalagem primária	Refere-se à alteração da forma e dimensões da embalagem primária de um medicamento registrado, sem alterar o tipo, composição da embalagem, a quantidade/volume por embalagem e a descrição da apresentação. Não se aplica à parte da embalagem que possa afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento e a medicamentos estéreis.	1, 6, 9	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior da forma e dimensões da embalagem primária	Refere-se à alteração da forma e dimensões da embalagem primária de um medicamento registrado, sem alterar o tipo, composição da embalagem e a quantidade/volume por embalagem. Incluem-se os casos que não se enquadram como menor (item "d").	1, 4, 5, 6, 8, 14	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. mudança de parte da embalagem primária sem contato com o medicamento	Refere-se à mudança de parte da embalagem primária que não está em contato com o medicamento registrado. Não se aplica a parte da embalagem primária que possa afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento.	1	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
g. mudança menor de embalagem secundária ou envoltório intermediário	Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de embalagem secundária ou envoltório intermediário de um medicamento registrado, sem alteração da descrição da apresentação. É permitida a alteração das informações de rotulagem que não necessitam de aprovação prévia da Anvisa. Não se aplica a embalagens funcionais que possam afetar a administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento.	2, 12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
h. mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário	Refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de embalagem secundária ou envoltório intermediário de um medicamento registrado. Incluem-se os casos que não se enquadram como menor (item "g").	2, 6, 12. Para embalagem secundária ou envoltório intermediário funcionais, incluir: 5, 8	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
i. mudança relacionada ao material inerte	Refere-se à alteração das características, inclusão, substituição ou exclusão de material inerte na embalagem de um medicamento registrado, como dessecantes.	12, 15, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
j. mudança relacionada ao diluente	Refere-se à alteração das características, inclusão, substituição ou exclusão de um diluente/reconstituente que acompanha um medicamento registrado.	17, 18, 19, 20, 21, 22	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
k. mudança relacionada ao acessório	Refere-se à alteração das características, inclusão, substituição ou exclusão de um acessório para administração ou medida da dose requerida do medicamento, que não é parte da embalagem primária. Os acessórios deverão obrigatoriamente estar em quantidades e graduação adequadas considerando sua posologia, quando aplicável.	23, 24	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
l. mudança relacionada ao controle de qualidade da embalagem	Refere-se à alteração dos testes, limites de especificações e métodos de controle de qualidade das embalagens primárias, embalagens secundárias funcionais, envoltórios intermediários funcionais e acessórios.	25, 26, 27, 28, 29, 30	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

#### Documentação

1	Caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando aplicável.
2	Caracterização da embalagem secundária ou envoltório intermediário, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando aplicável.
3	Testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, certificado analítico de controle de qualidade da embalagem e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio. Para mudança menor e maior de composição de embalagem primária (itens "b" e "c"), esta prova pode ser dispensada caso não tenha havido alteração no controle de qualidade.
4	Comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e seu conteúdo como migração dos componentes do material proposto para o conteúdo e perda dos componentes do medicamento na embalagem. Comparação com dados da embalagem anterior, quando aplicável.
5	Comprovação das características protetoras da embalagem, como permeabilidade a oxigênio, dióxido de carbono, umidade, transmissão da luz. Comparação com dados da embalagem anterior, quando aplicável. Para mudança menor de composição de embalagem primária (item "b") e mudança maior da embalagem secundária ou envoltório intermediário (item "h"), estes resultados devem demonstrar proteção equivalente ou superior.
6	Dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento, quando aplicável.
7	Discussão sobre as diferenças entre a etapa de embalagem do processo de produção aprovado e o proposto.
8	Relatório de estudo de estabilidade referente a 2(dois) lotes do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 2(dois) lotes apresentados nesta petição e o primeiro lote industrial produzido após a aprovação e implementação da mudança. Para mudança maior de forma e dimensões da embalagem primária (item "e"), quando não houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente aos 2(dois) primeiros lotes industriais.
9	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento, quando houver alteração do espaço morto ou razão superfície/volume.
10	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
11	Relatório de estudo de fotoestabilidade.
12	Layout da nova embalagem e texto de bula, quando aplicável.
13	Relatório sumário de validação de processo. Para embalagens estéreis, declaração de que a validação do processo de esterilização da embalagem foi realizada, quando aplicável.
14	Para medicamentos estéreis, relatório sumário de validação de processo. Para embalagens estéreis, declaração de que a validação do processo de esterilização da embalagem foi realizada, quando aplicável.
15	Caracterização do material e sua embalagem.
16	Resultados dos estudos que demonstrem a necessidade de sua alteração, inclusão ou exclusão.
17	Para alteração das características de um diluente, documentação necessária para a mudança pós-registro, de acordo com o disposto no art. 12 e seus parágrafos.
18	Para inclusão ou substituição de um diluente, número de registro da solução diluente/reconstituente. Na hipótese de a solução diluente/reconstituente não ter registro próprio na Anvisa, a empresa deverá apresentar documentação do registro do diluente, de acordo com a categoria regulatória em que o diluente se enquadra em substituição a esta prova, como por exemplo, medicamento específico. Caso o diluente não se enquadre nas categorias regulatórias existentes, apresentar a documentação prevista no item Documentação Técnica Administrativa e da Qualidade de Resolução de Registro de Medicamentos Novos, Genéricos e Similares.
19	Para inclusão ou substituição de um diluente, discussão sobre a escolha do diluente, com informações sobre sua adequabilidade e segurança e eficácia para utilização na forma farmacêutica e via de administração pretendida.
20	Para inclusão ou substituição de um diluente, estudos de compatibilidade do medicamento com o diluente e embalagem.
21	Para inclusão ou substituição de um diluente, relatório de estudo de estabilidade após preparado referente a no mínimo 1(um) lote do diluente.
22	Para exclusão de um diluente, justificativa da exclusão e definição de meios alternativos para se obter o diluente como requerido para uso do medicamento.
23	Para alteração ou inclusão de acessório, descrição e desenho do dispositivo e comprovação de que é compatível e adequado para administração ou medida com exatidão e precisão, de acordo com a posologia e comparação com o acessório anterior, quando aplicável.
24	Para exclusão de acessório, justificativa para exclusão e comprovação de que o medicamento pode ser administrado com exatidão e precisão na ausência do dispositivo.
25	Descrição e justificativa do teste, limites de especificação e método analítico proposto.
26	Para mudança, inclusão ou substituição de método analítico, avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto.
27	Laudos analíticos de controle de qualidade da embalagem referentes a 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos aprovados e 1 (um) lote analisado com os testes, limites de especificação e métodos analíticos propostos.
28	Para inclusão ou substituição de teste e mudança, inclusão ou substituição de método analítico, cópia do método analítico aprovado e do proposto com respectivas referências bibliográficas e cópia de compêndio e validação, se aplicável.
29	Para exclusão de teste, dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.
30	Para substituição de teste, mudança, inclusão ou substituição de método analítico, dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.

#### 8. INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de nova apresentação	Refere-se à inclusão de nova apresentação com diferente volume/peso ou número de unidades farmacotécnicas para um medicamento registrado, mantendo-se o tipo e composição do material de embalagem registrado. Caso não exista interesse em manter as apresentações anteriores, a detentora deverá solicitar o	1, 2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.

	cancellation de registro destas na justificativa técnica. A nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do medicamento e duração do tratamento. Para a inclusão de nova apresentação fracionável aplica-se, além do disposto neste quadro, o disposto em norma específica. É permitida, concomitantemente, alteração menor da forma e dimensões da embalagem primária.	
<b>Documentação</b>		
1	Justificativa para a nova apresentação, indicando que esta é condizente com a posologia do medicamento e duração do tratamento aprovados.	
2	Caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando houver alteração de forma e dimensão da embalagem.	
3	Dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso e segurança do medicamento, quando aplicável.	
4	Quando houver alteração de volume/peso, do espaço morto ou da razão superfície/volume, relatório de estudo de estabilidade referente a 2(dois) lotes do medicamento. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3(três) lotes do medicamento, sendo 2(dois) lotes apresentados nesta petição e o primeiro lote industrial produzido após a aprovação e implementação da mudança.	
5	Para medicamentos estéreis, relatório sumário de validação de processo, incluindo declaração de que a validação do processo de esterilização da embalagem foi realizada, quando aplicável.	

**9. MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO - Refere-se à alteração do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.**

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. redução do prazo de validade	Refere-se à redução do prazo de validade do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. ampliação do prazo de validade	Refere-se à ampliação do prazo de validade do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.	2	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. mudança dos cuidados de conservação	Refere-se à alteração dos cuidados de conservação do produto acabado e do produto após aberto ou preparado. É permitida, concomitantemente, a alteração do prazo de validade do produto em função da alteração dos cuidados de conservação.	2	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança de condição de armazenamento adicional	Refere-se a mudanças de condições de armazenamento adicionais.	3	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
<b>Documentação</b>			
1	Relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou acompanhamento referente a 1(um) lote do medicamento, demonstrando que o medicamento não é estável no prazo de validade registrado.		
2	Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes do medicamento, sendo pelo menos 1(um) lote industrial. Para ampliação do prazo de validade ou mudança nos cuidados de conservação do produto após aberto ou preparado, relatório do estudo de estabilidade referente a 3(três) lotes do medicamento. Para ampliação do prazo de validade (item "b"), nos casos de redução prévia do prazo de validade nos termos do artigo 19, o restabelecimento do prazo de validade anterior poderá ser realizado mediante apresentação de estudo de estabilidade de longa duração referente ao(s) lote(s) exigido(s) na petição de pós-registro que originou a redução, tanto os enviados na referida petição quanto os anexados ao HMP.		
3	Provas que suportem a alteração, caso aplicável.		

**10. INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO**

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de nova concentração para medicamentos novos	Refere-se à inclusão de nova concentração para um medicamento novo registrado, na mesma forma farmacêutica.	1, 2, 3, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. inclusão de nova concentração para medicamentos genéricos e similares	Refere-se à inclusão de nova concentração já registrada no país para um medicamento genérico ou similar registrado, na mesma forma farmacêutica.	4	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
<b>Documentação</b>			
1	Documentação descrita nas seções III e IV do Capítulo III da RDC nº 60/2014, que dispõe sobre a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.		
2	Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.		
3	Plano de Farmacovigilância adequado à nova concentração, de acordo com a legislação específica vigente. Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.		
4	Documentação descrita nas seções III e IV do Capítulo III e no Capítulo V da RDC nº 60/2014, que dispõe sobre a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares.		
5	Relatório de Farmacovigilância atualizado do medicamento, no caso de medicamentos comercializados em outros países.		

**11. MUDANÇAS RELACIONADAS À POSOLOGIA, AMPLIAÇÃO DE USO, INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO, NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA**

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. inclusão de nova posologia para medicamentos novos	Refere-se à alteração de posologia para um medicamento novo já registrado na mesma concentração, forma farmacêutica, indicação terapêutica e população alvo. A alteração de posologia aplica-se à empresa detentora do registro inicial.	1, 2, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. ampliação de uso para medicamentos novos	Refere-se ao aumento da população alvo para um medicamento novo já registrado na mesma indicação terapêutica. A ampliação de uso aplica-se somente a empresa detentora do registro inicial.	2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. inclusão de nova via de administração para medicamentos novos	Refere-se à inclusão de nova via de administração no país para um medicamento novo já registrado na mesma forma farmacêutica, mesma concentração e mesma indicação terapêutica. A inclusão de nova via de administração aplica-se à empresa detentora do registro inicial.	2, 4, 5, 6	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos novos	Refere-se à inclusão de nova indicação terapêutica no país, para um medicamento novo já registrado na mesma forma farmacêutica e mesma concentração. A inclusão de nova indicação terapêutica aplica-se à empresa detentora do registro inicial.	2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
<b>Documentação</b>			
1	Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.		
2	Texto de bula atualizado.		
3	Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase II e III. Nos casos de ampliação de uso (item "b") para a população pediátrica, a comprovação de eficácia e segurança, excepcionalmente, pode ser feita por meio de estudo fase II (com desfecho(s) clínico(s), que suporte(m) a racionalidade da posologia definida, para a população pediátrica pleiteada, desde que o curso da doença e os efeitos do IFA sejam suficientemente similares entre esta população e a(s) já aprovada(s)). Para a comprovação da similaridade entre as populações, devem ser apresentadas: a) evidências de que a fisiopatologia, a história natural da doença, o metabolismo do IFA e a relação dose-resposta sejam semelhantes; e b) evidências de experiência com o mesmo IFA ou outros da mesma classe terapêutica, utilizados para a mesma doença ou doenças relacionadas na população pleiteada. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.		

4	Relatório Periódico de Farmacovigilância atualizado do medicamento, conforme legislação específica vigente.
5	Plano de Farmacovigilância adequado à mudança de acordo com a legislação específica vigente. Em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância.
6	Relatório de segurança e eficácia de acordo com guia específico, contendo os resultados de estudos clínicos de fase III e fase I e II, se aplicável. Os estudos clínicos de fase II e III podem ser substituídos por prova de biodisponibilidade relativa quando o medicamento proposto estiver dentro da faixa terapêutica aprovada. Excepcionalmente, para medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, é facultada a apresentação de relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II, concluídos e estudos de fase III iniciados. Para a admissão da excepcionalidade descrita é obrigatória a demonstração da necessidade médica não atendida. Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

**12. MUDANÇAS RELACIONADAS AO NOME DO MEDICAMENTO, CANCELAMENTO DO REGISTRO DO MEDICAMENTO e EXCLUSÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO, LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA, LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA E/OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO**

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. mudança de nome comercial do medicamento	Refere-se à alteração do nome comercial de medicamentos já registrados observadas outras regras específicas para esta petição.	1	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
b. cancelamento de registro da apresentação	Refere-se ao cancelamento do registro de uma ou mais apresentações do medicamento.	-	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
c. cancelamento de registro	Refere-se ao cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento.	-	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem primária, local de embalagem secundária e/ou local de fabricação do produto		2	Implementação imediata. Requer protocolo individual.

**Documentação**

1	Declaração de não comercialização do produto.
2	Lista dos locais que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico do detentor do registro.

**ANEXO II**

**JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO**

Descrição da solicitação <sup>1</sup>
Razão da solicitação <sup>2</sup>
Declaro que nenhuma mudança, além da acima proposta, será realizada e que as informações constantes no texto de bula e rotulagem serão alteradas de acordo com a solicitação acima descrita. A empresa, nas pessoas do responsável técnico, responsável da garantia da qualidade e do regulatório abaixo assinados, atesta a veracidade das informações prestadas.
Responsável Técnico:
Responsável pela Garantia da Qualidade:
Responsável pelo Regulatório:

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

**ANEXO III**

**EXCIPIENTES**

Determina os critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em mudança menor e maior.

O cálculo para definição do nível da alteração de excipiente deverá ser baseado na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha segurança e eficácia demonstradas através de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência e estudos clínicos, conforme o caso;

1. Formas farmacêuticas em solução:

Alteração menor:

a) A quantidade de cada excipiente no produto proposto poderá variar em  $\pm 10\%$  da quantidade do excipiente no produto.

2. Formas farmacêuticas semissólidas:

Alteração menor:

a) A alteração de cada excipiente não poderá ultrapassar 5% da quantidade para esse excipiente.

b) A somatória das alterações de excipientes não poderá ultrapassar 5%;

c) A alteração quantitativa do diluente (veículo - q.s.p.) pode ocorrer sem restrição ao limite de 5%, caso esta alteração seja necessária devido às alterações quantitativas de excipiente mencionadas anteriormente;

3. Formas farmacêuticas sólidas:

Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata e modificada cujos excipientes não estão relacionados ao sistema de liberação do fármaco

Tabela I - Formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata e modificada cujos excipientes não estão relacionados ao sistema de liberação do fármaco

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	$\pm 5,0$	$\pm 10,0$
2. Desintegrante		
2.1. Amido	$\pm 3,0$	$\pm 6,0$
2.2. Outros	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
3. Aglutinante	$\pm 0,5$	$\pm 1,0$
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou cálcio	$\pm 0,25$	$\pm 0,5$
4.2. Outros	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
5. Deslizante		
5.1. Talco	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
5.2. Outros	$\pm 0,1$	$\pm 0,2$
6. Filme de revestimento	$\pm 1,0$	$\pm 2,0$
7. Efeito aditivo das alterações	$< 5,0$	$< 10,0$
8. Solventes (que evaporam durante o processo)	Quantitativa	Qualitativa

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

b) Os limites descritos em Alteração Moderada devem ser considerados apenas para fins de apresentação de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. A não apresentação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência será aceita se a alteração estiver enquadrada entre os limites estabelecidos para menor e moderada e com a respectiva justificativa baseada nos testes realizados in vitro, na funcionalidade e características dos excipientes, do fármaco e da formulação.

c) Quando se tratar de excipientes multifuncionais, deve-se atender aos requisitos da função cuja faixa seja mais restritiva.

Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada cujos excipientes estão relacionados ao sistema de liberação do fármaco

Tabela II - Formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada cujos excipientes estão relacionados ao sistema de liberação modificada do fármaco.

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Medicamentos de janelas terapêutica estreita	$\pm 5,0$	n/a
2. Outros	$\pm 5,0$	$\pm 10,0$
3. Efeito aditivo das alterações	$< 5,0$	$< 10,0^*$
4. Solventes (que evaporam durante processo)	Quantitativa	Qualitativa

\*Só se aplica a medicamentos que não tenham janelas terapêuticas estreitas

a) A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações nos excipientes relacionados ao sistema de liberação modificada deve atender ao disposto na tabela II, considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da soma dos excipientes que controlam a liberação do fármaco;

b) Os limites descritos em Alteração Moderada devem ser considerados apenas para fins de apresentação de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. A não apresentação do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência será aceita se a alteração estiver enquadrada entre os limites estabelecidos para menor e moderada e com a respectiva justificativa baseada nos testes realizados in vitro, na funcionalidade e características dos excipientes, do fármaco e da formulação.

#### ANEXO IV

#### QUADROS COMPARATIVOS

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

Quadro B - Comparativo de processos de produção					
Forma Farmacêutica					
Concentração					
Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)		Processo Aprovado		Processo Proposto	
Descrição do processo farmacotécnico <sup>1</sup>					
Metodologias de controle em processo com especificação					
<i>Fluxograma de produção aprovado</i>					
Etapa <sup>2</sup>	Substância <sup>3</sup>	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária <sup>4</sup>	Equipamentos	Controle em processo <sup>5</sup>
<i>Fluxograma de produção proposto</i>					
Etapa <sup>2</sup>	Substância <sup>3</sup>	Operação Unitária	Parâmetros da operação unitária <sup>4</sup>	Equipamentos	Controle em processo <sup>5</sup>

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

Quadro C - Comparativo de tamanho do lote		
Forma Farmacêutica		
Concentração		
Tamanho do lote piloto/biolote		Massa/Volume
Tamanho do lote produzido na inclusão de tamanho de lote		Unidades Farmacotécnicas