

## **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 49, DE 20 DE SETEMBRO DE 2011(\*)**

Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 20 de setembro de 2011, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

### **CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

Art. 1º Esta Resolução estabelece os requisitos para a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos.

Art. 2º Esta Resolução se aplica a produtos biológicos novos e aos produtos biológicos registrados na Anvisa.

Art. 3º Para efeito desta Resolução, adotam-se as seguintes definições:

I - adjuvante: agente que auxilia ou aumenta a ação do princípio ativo (sinergismo) ou que afeta a sua absorção, seu mecanismo de ação, seu metabolismo ou sua excreção (farmacocinética), visando melhorar o efeito do medicamento;

II - alteração de nível 1 (alteração menor): alterações pós-registro, de baixa complexidade, que dispensam autorização prévia da Anvisa para implementação;

III - alteração de nível 2 (alteração moderada): alterações pós-registro, de média complexidade, que necessitam de autorização prévia da Anvisa para implementação;

IV - alteração de nível 3 (alteração maior): alterações pós-registro, de alta complexidade, que necessitam de autorização prévia da Anvisa para implementação;

V - estudo de acompanhamento: estudo de estabilidade realizado para assegurar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração;

VI - estudo de estabilidade acelerado: estudo projetado para acelerar as degradações químicas, biológicas ou mudanças físicas de um produto farmacêutico, em condições forçadas de armazenamento;

VII - estudo de estabilidade de longa duração: estudo projetado para avaliação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado, cujos resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade estipulado e recomendar as condições de armazenamento;

VIII - estudo de estabilidade de longa duração parcial: estudo de estabilidade de longa duração com resultados parciais, cujos dados e resultados finais deverão ser submetidos à Anvisa no histórico de mudanças do produto;

IX - histórico de mudanças do produto: formulário no qual deverão ser registradas as mudanças, alterações ou inclusões pós-registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, além dos resultados dos estudos de estabilidade concluídos;

X - mudanças múltiplas concomitantes: mudanças ou alterações pós-registro de produtos biológicos decorrentes de uma solicitação principal, de acordo com o escopo desta Resolução;

XI - mudanças múltiplas paralelas: mudanças ou alterações pós-registro de produtos biológicos, diretamente relacionadas e que ocorrem simultaneamente;

XII - produto biológico: medicamento biológico não novo ou conhecido, que contenha molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso);

XIII - produto biológico a granel: produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, a granel, contido em recipiente único, estéril, se aplicável, e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

XIV - produto biológico em sua embalagem primária: produto biológico que tenha completado todas as etapas de produção, formulado em sua forma farmacêutica final, contido em seu recipiente final (embalagem primária), estéril, se aplicável, sem incluir o processo de rotulagem e embalagem e liberado pelo controle de qualidade do fabricante;

XV - produto biológico intermediário: produto farmacêutico, de origem biológica, parcialmente processado, passível de especificação e quantificação, que será submetido às subseqüentes etapas de fabricação, antes de se tornar um produto a granel;

XVI - produto biológico novo: medicamento biológico que contenha molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso); e

XVII - produto biológico terminado: produto farmacêutico, de origem biológica, que tenha completado todas as fases de produção, incluindo embalagem final, quando esta conferir algum tipo de proteção ao produto.

§ 1º As mudanças e alterações consideradas “alterações menores” serão registradas somente no histórico de mudanças do produto, definido no inciso IX, e estão isentas de protocolização individual, salvo as exceções apontadas nesta Resolução. (NR)

§ 2º As mudanças múltiplas concomitante, definidas no inciso X, quando permitidas nesta Resolução, poderão ser realizadas concomitantemente à mudança principal, sem a necessidade de protocolos adicionais.

## **CAPÍTULO II** **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

Art. 4º Todas as empresas envolvidas na fabricação de um produto biológico novo ou produto biológico, ao protocolar uma solicitação de alteração pós-registro, devem cumprir as boas práticas de fabricação, apresentando o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Anvisa.

Art. 5º Além da documentação técnica descrita nesta Resolução, o requerimento de alteração pós-registro deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - formulários de petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos;
- II - comprovante de pagamento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária, em via original, ou comprovante de isenção, quando for o caso; e
- III - justificativa do requerimento, contemplando a descrição detalhada e as razões de ordem técnica, de acordo com o modelo constante do Anexo desta Resolução.

Art. 6º A empresa detentora do registro, ao protocolar o requerimento de alteração pós-registro, deve apresentar uma via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas, em linguagem eletrônica, formato pdf (Portable Document Format), com o número de série do disco informado na documentação.

Art. 7º O requerimento de alteração pós-registro deve ser formulado observando o modelo constante do Anexo desta Resolução e deve estar assinado pelo representante legal e pelo responsável técnico da empresa. (NR)

§ 1º O requerimento de alteração pós-registro e a documentação protocolados devem ter as páginas sequencialmente numeradas de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.

§ 2º O responsável técnico deve rubricar todas as páginas do relatório técnico da documentação protocolada.

Art. 8º Nos casos de mudanças múltiplas paralelas de produtos biológicos, a empresa deverá protocolizar cada mudança individual, apresentando documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição, suprimindo documentação repetida.

Art. 9º Nos casos em que seja solicitado relatório de estudo de estabilidade acelerado ou de longa duração parcial, o relatório do estudo de estabilidade de longa duração concluído deverá ser incluído no histórico de mudanças do produto.

Art. 10. O histórico de mudanças do produto deverá ser protocolizado na Anvisa anualmente, e no mês do vencimento do registro, podendo ser objeto de auditoria.

§ 1º O envio do primeiro histórico de mudanças do produto deverá ocorrer a partir de julho de 2013. (NR)

§ 2º As mudanças ou alterações reportadas somente no histórico de mudanças do produto estão dispensadas da apresentação de Formulários de Petição - FP1 e FP2.

Art. 11. As alterações do processo de fabricação, enquadradas nas alterações de nível 1 (alteração menor), poderão ser implementadas imediatamente.

§ 1º Caso sejam observadas não conformidades com a legislação sanitária vigente, a Anvisa manifestar-se-á oficialmente ao término da análise das solicitações.

§ 2º As alterações ou inclusões pós-registro sem necessidade de aprovação prévia para implementação serão passíveis de análise até a data de renovação de registro do produto, quando a solicitação poderá ser deferida ou indeferida.

§ 3º As condições anteriores às mudanças ou alterações pósregistro indeferidas deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação do indeferimento pela Anvisa.

Art. 12. As alterações do processo de fabricação enquadradas nas alterações de nível 2 (alteração moderada) e de nível 3 (alteração maior) necessitam de autorização prévia da Anvisa para serem implementadas.

Art. 13. As alterações e notificações de alteração de textos de bula, rotulagem e embalagem devem atender a RDC nº. 47/2009 e a RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações.

### **CAPÍTULO III**

## **DA ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DE EXCIPIENTES E DILUENTES**

Art. 14. As alterações, inclusões, substituições ou exclusões de ensaio, metodologia e especificação dos excipientes do produto e do diluente não podem ser decorrentes de alterações pós-registro.

Parágrafo único. As alterações, inclusões, substituições ou exclusões de ensaio, metodologia e especificação dos excipientes do produto e do diluente decorrentes de alterações pós-registro serão analisadas conjuntamente com a alteração proposta.

#### **Seção I**

### **Da Adequação de Especificações e Métodos Analíticos de Excipientes e Diluentes a Compêndio Oficial ou Estreitamento de Faixa de Especificação**

Art. 15. O estreitamento da faixa de especificação ou a atualização, inclusão, substituição ou exclusão do método analítico de excipientes e diluentes, para fins de adequação a compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, conforme RDC nº. 37/2009 e suas posteriores atualizações, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 16. A adequação de especificações e metodologias analíticas de excipientes e diluentes a compêndio oficial, ou estreitamento de faixa de especificação, deve apresentar a descrição da especificação ou do método analítico já aprovado e do método analítico alterado, incluindo a literatura de referência.

#### **Seção II**

### **Da Atualização de Especificações e Método Analítico de Excipientes e Diluentes que não Constam em Compêndio Oficial**

Art. 17. As alterações, inclusões, exclusões de ensaio, método analítico ou especificações de excipientes e diluentes que não constem nos compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, conforme RDC nº. 37/2009 e suas posteriores atualizações, além de todas as situações que envolvam métodos de avaliação da atividade biológica, enquadram-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. Enquadram-se neste artigo as metodologias analíticas referentes a excipientes ou diluentes que não tenham função de estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s).

Art. 18. O requerimento de atualização de especificações e métodos analíticos que não constam em compêndio oficial deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - especificação do método analítico já aprovado e do método analítico alterado;
- II - literatura de referência; e
- III - validação do método analítico.

#### **CAPÍTULO IV**

### **DA ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES**

Art. 19. As alterações, inclusões, substituições ou exclusão de metodologia e especificação do princípio ativo do produto a granel, do produto terminado, do adjuvante e dos estabilizantes descritos neste capítulo não podem ser decorrentes de alterações pós-registro.

Parágrafo único. As alterações, inclusões, substituições ou exclusão de metodologia e especificação do princípio ativo do produto a granel, do produto terminado, do adjuvante e dos estabilizantes que sejam decorrentes de alteração pós-registro serão analisadas conjuntamente com a alteração proposta.

#### **Seção I**

### **Da Adequação de Especificações e Métodos Analíticos do Princípio Ativo, do Produto a Granel, do Produto Terminado, do Adjuvante e dos Estabilizantes a Compêndio Oficial ou Estreitamento de Faixa de Especificação**

Art. 20. As atualizações, inclusões, substituições ou exclusão do método analítico para fins de adequação a compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, conforme RDC nº. 37/2009 e suas posteriores atualizações, ou ainda qualquer estreitamento da faixa de especificação, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. A adequação de especificações e metodologias analíticas a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação deve apresentar a descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do método analítico alterado, incluindo a literatura de referência.

#### **Seção II**

### **Da Atualização de Especificações e Método Analítico do Princípio Ativo, do Produto a Granel, do Produto Terminado, do Adjuvante e dos Estabilizantes que não Constam em Compêndio Oficial**

Art. 21. As alterações, inclusões, exclusões de ensaio, método analítico ou especificações que não constem nos compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, conforme RDC nº. 37/2009 e suas posteriores atualizações, além de todas as situações que envolvam métodos de avaliação da atividade biológica, enquadram-se nas alterações de nível 2.

Art. 22. O requerimento de atualização de especificações e método analítico de princípio ativo, de produto a granel, de produto terminado, de adjuvante e de estabilizantes que não constem em compêndio oficial deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - especificação do método analítico já aprovado e do método analítico alterado;

II – laudo analítico de controle de qualidade ou resultado de análise com a nova especificação ou metodologia; (NR)

III - literatura de referência; e

IV - validação do método analítico.

## **CAPÍTULO V**

### **DA ADEQUAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS REFERENTES A PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E MÉTODO BIOLÓGICO DE QUANTIFICAÇÃO DE TEOR**

#### **Seção I**

##### **Da Adequação de Especificações e Métodos Analíticos a Compêndio Oficial ou Estreitamento de Faixa de Especificação Referentes a Produtos de Degradação e Método Biológico de Quantificação de Teor**

Art. 23. As atualizações, inclusões, substituições ou exclusões de método analítico referente a produtos de degradação e método biológico de quantificação de teor para fins de adequação a compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, conforme RDC nº. 37/2009 e suas posteriores atualizações, ou ainda qualquer estreitamento da faixa de especificação, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. A adequação de especificações e metodologias analíticas a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação deve ser acompanhada da descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do método analítico alterado, incluindo a literatura de referência.

#### **Seção II**

##### **Da Atualização de Especificações e Método Analítico que não Constam em Compêndio Oficial Referentes a Produtos de Degradação e Método Biológico de Quantificação de Teor**

Art. 24. As alterações, inclusões, substituições ou exclusões do método analítico ou especificações que não constem nos compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, conforme RDC nº. 37/2009 e suas posteriores atualizações, além de todas as situações que envolvam ensaios, métodos analíticos ou métodos de avaliação da atividade biológica, enquadram-se nas alterações de nível 2.

Art. 25. O requerimento de atualização de especificações e métodos analíticos que não constem em compêndio oficial deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - especificação do método analítico já aprovado e do alterado;

II – laudo analítico de controle de qualidade ou resultado de análise com a nova especificação ou metodologia; (NR)

III - literatura de referência; e

IV - validação do método analítico.

## **CAPÍTULO VI**

### **DA ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTE DO PRODUTO TERMINADO (NR)**

#### **Seção I**

##### **Da Alteração Menor de Excipiente do Produto Terminado (NR)**

Art. 26. As alterações de excipiente que não interfiram na qualidade, eficácia ou segurança do produto terminado enquadram-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. O excipiente incluído, excluído ou substituído não pode ter função de estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s).

Art. 27. O requerimento de alteração menor para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do produto terminado deverá ser instruído com os seguintes documentos: (NR)

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente;
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo; e
- d) análise de risco baseada na função dos constituintes alterados, sua interação com a embalagem primária e o impacto de sua modificação na qualidade do produto terminado. (NR)

II - relatório do estudo de estabilidade do produto reconstituído, conforme legislação vigente; e

III - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente.

## **Seção II**

### **Da Alteração Moderada de Excipiente do Produto Terminado (NR)**

Art. 28. As alterações de excipiente que possam interferir na qualidade, segurança e eficácia do produto terminado enquadram-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. O excipiente incluído, excluído ou substituído não pode ter função de estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s).

Art. 29. O requerimento de alteração moderada para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do produto terminado deverá ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente;
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo;
- d) estudo demonstrando a eficácia do conservante, nos casos em que o excipiente incluído tenha função de conservante; e (NR)
- e) análise de risco baseada na função dos constituintes alterados, sua interação com a embalagem primária e o impacto de sua modificação na qualidade do produto terminado. (NR)

II - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia;

III - relatório do estudo de estabilidade do produto terminado reconstituído, conforme legislação vigente;

- IV - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente; e
- V - relatório dos estudos clínicos realizados com a nova fórmula, quando aplicável.

### **Seção III**

#### **Da Alteração Maior de Excipiente do Produto Terminado (NR)**

Art. 30. As alterações de excipiente com função de estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s) enquadram-se nas alterações de nível 3.

Art. 31. O requerimento de alteração maior para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do produto deverá ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente;
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo; e
- d) análise de risco baseada na função dos constituintes alterados, sua interação com a embalagem primária e o impacto de sua modificação na qualidade do produto terminado. (NR)

II - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia;

III - relatório do estudo de estabilidade do produto reconstituído, conforme legislação vigente;

IV - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente; e

V - relatório dos estudos clínicos realizados com a nova fórmula.

## **CAPÍTULO VII**

### **DA ALTERAÇÃO DE EXCIPIENTES DO DILUENTE**

#### **Seção I**

##### **Da Alteração Menor de Excipiente do Diluente**

Art. 32. Para que a alteração de excipiente do diluente seja enquadrada em alteração de nível 1, o diluente não pode interferir na qualidade, eficácia ou segurança do produto.

Art. 33. O requerimento de alteração menor para inclusão, exclusão ou substituição de excipiente do diluente deverá ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente; e
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo;

II - relatório do estudo de estabilidade do produto reconstituído, conforme legislação vigente; e

III - relatório do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração do diluente, conforme legislação vigente.



## **Seção II**

### **Da Alteração Moderada de Excipiente do Diluente**

Art. 34. As alterações de excipiente dos diluentes que possam interferir na qualidade, segurança ou eficácia do produto terminado enquadram-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. O excipiente incluído, excluído, substituído ou que teve alteração na quantidade não pode ter função de estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s).

Art. 35. O requerimento de alteração moderada para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do diluente deverá ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente;
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo; e
- d) estudo demonstrando a eficácia do conservante, nos casos em que o excipiente incluído tenha função de conservante;

II - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia;

III - relatório dos estudos de estabilidade do diluente, conforme legislação vigente;

IV - relatório do estudo de estabilidade do produto reconstituído, conforme legislação vigente; e

V - relatório dos estudos clínicos realizados com a nova fórmula, quando aplicável.

## **Seção III**

### **Da Alteração Maior de Excipiente do Diluente**

Art. 36. As alterações de diluente com função estabilizante ou adjuvante do(s) princípio(s) ativo(s) enquadram-se nas alterações de nível 3.

Art. 37. O requerimento de alteração maior para inclusão, exclusão, substituição ou alteração da quantidade de excipiente do diluente deverá ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório contendo as seguintes informações sobre o novo excipiente, no caso de inclusão ou substituição:

- a) descrição das propriedades físico-químicas, microbiológicas e demais controles de qualidade;
- b) especificações do excipiente; e
- c) descrição de possíveis interações químicas do excipiente com o princípio ativo;

II - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia;

III - relatório do estudo de estabilidade do produto reconstituído, conforme legislação vigente;

IV - relatório dos estudos de estabilidade do diluente, conforme legislação vigente; e

V - relatório dos estudos clínicos realizados com a nova fórmula.

## **CAPÍTULO VIII**

### **DA ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Art. 38. A alteração ou inclusão de um novo acondicionamento, ou de acondicionamento fracionável, para um produto já registrado enquadra-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. Os casos previstos neste artigo não contemplam as alterações de volume ou quantidade do produto da apresentação registrada.

Art. 39. O requerimento de alteração ou inclusão de acondicionamento primário deverá ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente;
- II - relatório com descrição das especificações da nova embalagem;
- III - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações; e
- IV - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO IX**

### **DA ALTERAÇÃO DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA**

Art. 40. As alterações na composição (tipo de material) ou tamanho da embalagem secundária enquadram-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. Nos casos em que a embalagem secundária seja determinante para a foto-estabilidade do produto, será necessária a apresentação de estudo que comprove a manutenção da qualidade do produto.

Art. 41. O requerimento de alteração de embalagem secundária deverá ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório com descrição das especificações da nova embalagem; e
- II - modelos de embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações

## **CAPÍTULO X**

### **DA ALTERAÇÃO DO NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO**

Art. 42. A alteração do nome comercial do medicamento enquadra-se nas alterações de nível 2.

Art. 43. O requerimento de alteração de nome comercial do medicamento deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - declaração de não comercialização do produto;
- II - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações;
- e
- III - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO XI**

### **DA ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO**

#### **Seção I**

##### **Da Exclusão do Local de Fabricação do Princípio Ativo**

Art. 44. As exclusões do local de fabricação do princípio ativo enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 45. O requerimento de exclusão do local de fabricação do princípio ativo deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - declaração atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do princípio ativo; e
- II - relatório de análise do impacto no fornecimento e distribuição do produto terminado.

#### **Seção II**

##### **Da Inclusão ou Alteração do Local de Fabricação do Princípio Ativo**

Art. 46. A inclusão ou alteração do local de fabricação do princípio ativo para um produto registrado enquadra-se nas alterações de nível 3.

Parágrafo único. Sempre que necessário, poderá ser realizada auditoria em registro para verificação da alteração solicitada.

Art. 47. A inclusão ou alteração do local de fabricação do princípio ativo do produto biológico será analisada pela Anvisa apenas nas situações em que:

- I – ocorra transferência de tecnologia ou quando a nova fábrica seja da mesma empresa; e (NR)
- II - o banco de células-mestre não seja alterado.

Parágrafo único. Nesses casos, o processo produtivo deve se manter inalterado quanto aos aspectos críticos que possam comprometer os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia do produto.

Art. 48. O requerimento de inclusão ou alteração de local de fabricação do princípio ativo deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - cópia da licença de funcionamento da empresa e/ou do alvará sanitário;
- II - cópia do certificado de autorização de funcionamento da empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- III - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia;
- IV - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente;
- V - declaração atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação e emissão de certificado de liberação dos lotes do princípio ativo;
- VI - relatório comparativo do processo produtivo, dos controles em processo, escala de produção, equipamentos e outros, entre o antigo local de fabricação e o local que se pretende incluir ou alterar, demonstrando que os parâmetros críticos do processo permanecem inalterados;

- VII - descrição do sistema de numeração de lotes;
- VIII - relatório de experimentação terapêutica ou justificativa para sua ausência; e
- IX - relatório de validação do procedimento de transporte do princípio ativo.

Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de fabricação do(s) princípio(s) ativo(s). (NR)

## **CAPÍTULO XII**

### **DA ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO A GRANEL**

#### **Seção I**

##### **Da Exclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel**

Art. 49. As exclusões do local de fabricação do produto a granel enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 50. O requerimento de exclusão do local de fabricação do produto a granel deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - declaração atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do produto a granel; e
- II - relatório de análise do impacto no fornecimento e distribuição do produto terminado.

#### **Seção II**

##### **Da Inclusão ou Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel**

Art. 51. A inclusão ou alteração do local de fabricação do produto a granel enquadra-se nas alterações de nível 2.

Art. 52. O requerimento de inclusão ou alteração do local de fabricação do produto a granel deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - cópia da licença de funcionamento da empresa e/ou do alvará sanitário;
- II - cópia do certificado de autorização de funcionamento da empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- III - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente;
- IV - relatório comparativo do processo produtivo, dos controles em processo, escala de produção, equipamentos e outros, entre o antigo local de fabricação e o local que se pretende incluir ou alterar, demonstrando que os parâmetros críticos do processo permanecem inalterados;
- V - descrição do sistema de numeração de lotes; e
- VI - relatório da validação do procedimento de transporte.

Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de fabricação do(s) produto a granel. (NR)

## **CAPÍTULO XIII**

### **DA ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

### **Seção I**

#### **Da Exclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária**

Art. 53. As exclusões do local de fabricação do produto em sua embalagem primária enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 54. O requerimento de exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária deve ser instruído com declaração atualizada, informando os(s) local(is) de fabricação do produto em sua embalagem primária.

### **Seção II**

#### **Da Inclusão ou Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária**

Art. 55. A inclusão ou alteração do local de fabricação do produto em sua embalagem primária enquadra-se nas alterações de nível 2.

Art. 56. O requerimento de inclusão ou alteração do local de fabricação do produto em sua embalagem primária deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - cópia da licença de funcionamento da empresa e/ou do alvará sanitário;
- II - cópia do certificado de autorização de funcionamento da empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- III - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente;
- IV - relatório comparativo do processo produtivo, dos controles em processo, escala de produção, equipamentos e outros, entre o antigo local de fabricação e o local que se pretende incluir ou alterar, demonstrando que os parâmetros críticos do processo permanecem inalterados;
- V - descrição do sistema de numeração de lotes; e
- VI - relatório da validação do procedimento de transporte.

§ 1º É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de fabricação do(s) produto(s) em sua embalagem primária. (NR)

§ 2º É permitida, concomitantemente, a inclusão ou alteração de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária. (NR)

## **CAPÍTULO XIV**

### **DA ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM SECUNDÁRIA**

#### **Seção I**

##### **Da Exclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária**

Art. 57. As exclusões de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 58. O requerimento de exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem secundária deve ser instruído com declaração atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do produto em sua embalagem secundária.

#### Seção II

##### Da Inclusão ou Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária

Art. 59. A inclusão ou alteração de local de fabricação do produto em sua embalagem secundária enquadra-se nas alterações de nível 1.

Art. 60. O requerimento de inclusão ou alteração do local de fabricação do produto em sua embalagem secundária deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - cópia da licença de funcionamento da empresa e/ou do alvará sanitário;
- II - cópia do certificado de autorização de funcionamento da empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- III - descrição do sistema de numeração de lotes; e
- IV - relatório da validação do procedimento de transporte.

### **CAPÍTULO XV** **DA ALTERAÇÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO DILUENTE**

#### Seção I

##### **Da Exclusão do Local de Fabricação do Diluente**

Art. 61. As exclusões do local de fabricação do diluente enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 62. O requerimento de exclusão do local do diluente deve ser instruído com declaração atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do diluente.

#### Seção II

##### **Da Inclusão ou Alteração do Local de Fabricação do Diluente**

Art. 63. As inclusões ou alterações do local de fabricação do diluente enquadram-se nas alterações de nível 2.

Art. 64. O requerimento de inclusão ou alteração do local de fabricação do diluente deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - cópia da licença de funcionamento da empresa e/ou do alvará sanitário;
- II - cópia do certificado de autorização de funcionamento da empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- III - relatório descritivo da composição do diluente;
- IV - relatório dos estudos de estabilidade do diluente, conforme legislação vigente;
- V - descrição dos processos de produção e controle de qualidade do diluente; e
- VI - (Revogado)

## **CAPÍTULO XVI**

### **DA ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO EXCIPIENTE HEMODERIVADO**

Art. 65. A inclusão ou alteração do local de fabricação do excipiente hemoderivado enquadra-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. Caso o excipiente hemoderivado possua registro no Brasil, a empresa deverá enviar documentação comprobatória do registro, dispensando-se a apresentação da documentação descrita neste Capítulo.

Art. 66. O requerimento de inclusão ou alteração do local de fabricação do excipiente hemoderivado deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - cópia da licença de funcionamento da empresa e/ou do alvará sanitário;
- II - cópia do certificado de autorização de funcionamento da empresa ou de sua publicação em Diário Oficial da União (DOU);
- III - documento emitido pelo fabricante do hemoderivado, declarando o país de origem do plasma utilizado como matéria prima;
- IV - lista atualizada dos centros coletores do referido plasma com o correspondente número de registro e nome da autoridade sanitária responsável por sua fiscalização; e
- V - Plasma Master File.

## **CAPÍTULO XVII**

### **DA ALTERAÇÃO DOS CENTROS DE COLETA DE PLASMA**

#### **Seção I**

##### **Da Exclusão de Centro de Coleta de Plasma**

Art. 67. As exclusões de centros de coleta de plasma anteriormente aprovados enquadram-se nas alterações de nível 1.

#### **Seção II**

##### **Da Inclusão de Centro de Coleta de Plasma**

Art. 68. As inclusões de centros de coleta de plasma para a produção de hemoderivados enquadram-se nas alterações de nível 1. (NR)

Parágrafo único. As inclusões de centros de coleta de plasma localizados em países ainda não aprovados no dossiê de registro enquadram-se nas alterações de nível 2. (NR)

Art. 69. O requerimento de inclusão de centro de coleta de plasma para a produção de hemoderivados deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - declaração, emitida pelo fabricante do hemoderivado, informando o país de origem do plasma utilizado como matériaprima, a lista atualizada dos centros coletores de plasma com o correspondente número de registro e o nome da autoridade sanitária responsável pela fiscalização; e

II - Plasma Master File atualizado para a inclusão de centros de coleta de plasma localizados em países não aprovados no dossiê de registro do produto.

## **CAPÍTULO XVIII**

### **DO ESTABELECIMENTO DE UM NOVO BANCO DE CÉLULAS-MESTRE DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS E VACINAS**

Art. 70. O requerimento de estabelecimento de um novo banco de células-mestre do produto biológico será analisado pela ANVISA apenas nas situações em que o banco de células-mestre for estabelecido a partir de ampolas do próprio banco de células-mestre, de ampolas do banco de células de trabalho ou da semente celular que gerou o banco de células mestre original.

§ 1º O banco de células-mestre deve ser estabelecido em conformidade às Boas Práticas de Fabricação.

§ 2º Um novo banco de células-mestre, estabelecido a partir de células parentais submetidas a novas etapas de clonagem ou modificação genética, configura geração de outro princípio ativo biológico e requer novo registro de produto.

§ 3º Dependendo das diferenças detectadas entre os bancos de células-mestre, o requerimento de estabelecimento de um novo banco de células-mestre enquadra-se nas alterações de nível 2 ou 3.

Art. 71. O requerimento de estabelecimento de um novo banco de células-mestre deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - declaração com a identificação do novo banco de células-mestre;
- II - relatório com caracterização do novo banco de células-mestre, quanto aos aspectos de identidade, pureza, estabilidade e qualificação para o fim proposto;
- III - relatório dos estudos não-clínicos e clínicos com o produto biológico terminado, gerado a partir do novo banco de células- mestre, ou justificativa para sua ausência;
- IV - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e dos parâmetros de segurança e eficácia; e
- V – relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente. (NR)

## **CAPÍTULO XIX**

### **DO ESTABELECIMENTO DE UM NOVO BANCO DE CÉLULAS DE TRABALHO DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS E VACINAS**

Art. 72. Os novos bancos de células de trabalho devem ser estabelecidos a partir de bancos de células-mestre, extensivamente caracterizados e qualificados para o fim proposto, conforme disposto no "Guia para Estabelecimento e Avaliação de Substratos Celulares Utilizados na Produção de Produtos Biológicos", disponível na página eletrônica da ANVISA.

§ 1º O banco de células de trabalho deve ser estabelecido em conformidade às Boas Práticas de Fabricação.

§ 2º O estabelecimento de um novo banco de células de trabalho enquadra-se nas alterações de nível 1. (NR)



Art. 73. O estabelecimento de um novo lote do banco de células de trabalho deve ser registrado no histórico de mudanças do produto, instruído com os seguintes documentos: (NR)

- I - declaração com a identificação do novo banco de células de trabalho;
- II - relatório com caracterização do novo banco de células de trabalho, quanto aos aspectos de identidade, pureza, estabilidade e qualificação para o fim proposto;
- III - (Revogado)
- IV - (Revogado)

## **CAPÍTULO XX**

### **DA ALTERAÇÃO DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)**

#### **Seção I**

##### **Da Alteração Menor do Processo de Produção do(s) Princípio(s) Ativo(s)**

Art. 74. As alterações do processo de fabricação do princípio ativo nas quais ocorram ajustes de menor impacto no processo produtivo e que não demonstrem impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto terminado, conforme análise de risco, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 75. O requerimento de alteração do processo de fabricação do princípio ativo, enquadrado em alteração de nível 1, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório com a descrição das alterações realizadas no processo de produção;
- II - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto e dos parâmetros de segurança e eficácia; e
- III - relatório da análise de risco, determinando os impactos da alteração proposta para a qualidade, segurança e eficácia no produto terminado.

#### **Seção II**

##### **Da Alteração Moderada ou Maior do Processo de Produção do(s) Princípio(s) Ativo(s)**

Art. 76. As alterações do processo de fabricação do princípio ativo de médio ou maior impacto no processo produtivo enquadram-se nas alterações de nível 2 ou 3, respectivamente.

Art. 77. O requerimento de alteração do processo de fabricação do princípio ativo, enquadrado em alteração de nível 2 ou 3, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório técnico referente à produção com as alterações propostas;
- II - relatório da análise de risco, determinando os impactos da alteração proposta para a qualidade, segurança e eficácia no produto terminado;
- III - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto e dos parâmetros de segurança e eficácia;
- IV - relatório dos estudos de estabilidade, conforme legislação vigente; e
- V - relatório de experimentação terapêutica ou justificativa para sua ausência.

## **CAPÍTULO XXI**

### **DA ALTERAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO A GRANEL**

### **Seção I**

#### **Da Alteração Menor do Processo de Fabricação do Produto a Granel**

Art. 78. As alterações do processo de fabricação do produto a granel nas quais ocorram ajustes de menor impacto no processo produtivo e que não demonstrem impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto terminado, conforme análise de risco, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 79. O requerimento de alteração do processo de fabricação do produto a granel, enquadrado em alteração de nível 1, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório com a descrição das alterações realizadas no processo de produção;
- II - relatório da análise de risco, determinando os impactos da alteração proposta para a qualidade, segurança e eficácia no produto terminado; e
- III - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto e dos parâmetros de segurança e eficácia.

### **Seção II**

#### **Da Alteração Moderada ou Maior do Processo de Fabricação do Produto a Granel**

Art. 80. As alterações do processo de fabricação do produto a granel nas quais ocorram ajustes de médio ou maior impacto no processo produtivo enquadram-se nas alterações de nível 2 ou 3, respectivamente.

Art. 81. O requerimento de alteração do processo de fabricação do produto a granel, enquadrado em alteração de nível 2 ou 3, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório técnico referente à produção com as alterações propostas;
- II - relatório da análise de risco, determinando os impactos da alteração proposta para a qualidade, segurança e eficácia no produto terminado;
- III - relatório do estudo de estabilidade, conforme legislação vigente;
- IV - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto e dos parâmetros de segurança e eficácia; e
- V - relatório do estudo clínico ou justificativa para sua ausência.

## **CAPÍTULO XXII**

### **DA ALTERAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

#### **Seção I**

##### **Da Alteração Menor do Processo de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária**

Art. 82. As alterações do processo de fabricação do produto em sua embalagem primária nas quais ocorram ajustes de menor impacto no processo produtivo e que não demonstrem impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto terminado, conforme análise de risco, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Art. 83. O requerimento de alteração do processo de fabricação do produto em sua embalagem primária, enquadrado em alteração de nível 1, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório com a descrição das alterações realizadas no processo de produção;
- II - relatório da análise de risco determinando os impactos da alteração proposta para a qualidade, segurança e eficácia no produto terminado; e
- III - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto e seus parâmetros de segurança e eficácia.

## **Seção II**

### **Da Alteração Moderada ou Maior do Processo de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária**

Art. 84. As alterações do processo de fabricação do produto em sua embalagem primária nas quais ocorram ajustes de médio ou maior impacto no processo produtivo enquadram-se nas alterações de nível 2 ou 3, respectivamente.

Art. 85. O requerimento de alteração do processo de fabricação do produto em sua embalagem primária, enquadrada em alteração de nível 2 ou 3, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório técnico referente à produção com as alterações propostas;
- II - relatório da análise de risco determinando os impactos da alteração proposta para a qualidade, segurança e eficácia no produto terminado;
- III - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do produto e seus parâmetros de segurança e eficácia; e
- IV - relatório do estudo de estabilidade, conforme legislação vigente.

## **CAPÍTULO XXIII**

### **DA ALTERAÇÃO DE TAMANHO DO LOTE DO PRODUTO**

#### **Seção I**

##### **Da Alteração de Tamanho de Lote em até 10 (dez) Vezes**

Art. 86. As alterações de tamanho de lote, em até 10 (dez) vezes o tamanho de lote aprovado no registro do produto que não demonstrem impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto, conforme análise de risco, enquadram-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de fabricação do princípio ativo, do produto a granel e do produto em sua embalagem primária. (NR)

Art. 87. O requerimento de alteração de tamanho de lote, em até 10 (dez) vezes o tamanho de lote aprovado no registro do produto, enquadradas nas alterações de nível 1, deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I – laudo analítico de controle de qualidade do produto terminado ou resultado de análise de lote após a alteração pretendida; (NR)
- II - relatório com a descrição das alterações realizadas no processo de produção;

III - relatório do estudo de estabilidade, conforme legislação vigente; e

IV - relatório de análise de risco determinando os impactos da alteração para a qualidade, segurança e eficácia do produto.

Art. 88. As alterações de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes o tamanho de lote aprovado no registro do produto cuja análise de risco demonstre impacto na qualidade, eficácia e segurança do produto enquadram-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de fabricação do princípio ativo, do produto a granel e do produto em sua embalagem primária. (NR)

Art. 89. O requerimento de alteração de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes o tamanho de lote aprovado no registro do produto, enquadrada nas alterações de nível 2, deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e seus parâmetros de segurança e eficácia;

II - relatório com a descrição das alterações realizadas no processo de produção;

III – laudo analítico de controle de qualidade do produto terminado ou resultado de análise de lote após a alteração pretendida; (NR)

IV - relatório do estudo de estabilidade, conforme legislação vigente; e

V - relatório de análise de risco, determinando as implicações da alteração para a qualidade, segurança e eficácia do produto.

## **Seção II**

### **Da Alteração de Tamanho de Lote Superior a 10 (dez) Vezes o Tamanho de Lote Aprovado no Registro do Produto**

Art. 90. As alterações de tamanho de lote superiores a 10 vezes o tamanho de lote aprovado no registro do produto enquadram-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de fabricação do princípio ativo, do produto a granel e do produto em sua embalagem primária. (NR)

Art. 91. O requerimento de alteração de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes o tamanho de lote aprovado no registro do produto deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório do estudo de comparabilidade que comprove a manutenção das características físico-químicas e biológicas do princípio ativo e seus parâmetros de segurança e eficácia;

II - laudo analítico de controle de qualidade do produto terminado ou resultado de análise de lote após a alteração pretendida; (NR)

III - relatório com a descrição das alterações realizadas no processo de produção;

IV - relatório do estudo de estabilidade, conforme legislação vigente; e

V - relatório de análise de risco determinando as implicações da alteração para a qualidade, segurança e eficácia do produto.

## **CAPÍTULO XXIV**

## **DA INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO**

Art. 92. A inclusão de nova concentração para a mesma forma farmacêutica e mesma indicação terapêutica enquadra-se nas alterações de nível 3.

Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a inclusão de nova apresentação comercial. (NR)

Art. 93. O requerimento de inclusão de nova concentração deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório técnico com a descrição das alterações ocorridas no processo de fabricação para a produção da nova concentração;

II - relatório do estudo de estabilidade, conforme legislação vigente;

III - relatório de estudos clínicos;

IV - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações; e

V - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO XXV**

### **DA ATUALIZAÇÃO DA(S) CEPA(S) DE PRODUÇÃO DA VACINA INFLUENZA**

Art. 94. A atualização da(s) cepa(s) de produção da vacina influenza enquadra-se nas alterações de nível 3.

Art. 95. O requerimento de atualização da(s) cepa(s) de produção da vacina influenza deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - estudo de estabilidade de longa duração da vacina atual com os dados obtidos até o protocolo do requerimento;

II - relatório dos estudos de estabilidade dos produtos a granel monovalentes;

III - relatório do estudo de estabilidade de longa duração da vacina utilizada no ano anterior;

IV – protocolo do estudo de estabilidade acelerada da vacina a ser utilizada no período atual, relatório com os dados obtidos até o momento do requerimento e cronograma da realização dos testes; (NR)

V - certificados de análise dos 03 (três) primeiros lotes dos produtos a granel monovalentes e do produto terminado;

VI - relatório técnico contendo o histórico dos lotes semente, acompanhado dos respectivos certificados de análise e a validação das etapas críticas;

VII - relatório de validação dos testes de identidade e quantificação de hemaglutinina;

VIII – protocolo do estudo clínico da vacina produzida com a(s) nova(s) cepa(s), relatório com os dados obtidos até o momento do requerimento e cronograma para a apresentação dos dados do estudo; (NR)

IX - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações; e

X - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO XXVI**

## **DA ALTERAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE**

### **Seção I**

#### **Da Redução do Prazo de Validade do Princípio Ativo, do Produto Intermediário, do Produto a Granel e do Produto Terminado. (NR)**

Art. 96. A redução do prazo de validade do princípio ativo, do produto intermediário, do produto a granel e do produto terminado enquadra-se nas alterações de nível 1. (NR)

Art. 97. O requerimento de redução do prazo de validade do princípio ativo, do produto intermediário, do produto a granel e do produto terminado deve ser acompanhado dos dados do estudo de estabilidade que motivaram a alteração, conforme legislação vigente. (NR)

### **Seção II**

#### **Da Ampliação do Prazo de Validade do Princípio Ativo, do Produto Intermediário, do Produto a Granel e do Produto Terminado (NR)**

Art. 98. A ampliação do prazo de validade do princípio ativo, do produto intermediário, do produto a granel e do produto terminado enquadra-se nas alterações de nível 2. (NR)

Art. 99. O requerimento de ampliação do prazo de validade do princípio ativo, do produto intermediário, do produto a granel e do produto terminado deve ser acompanhado de relatório do estudo de estabilidade de longa duração, conforme legislação vigente. (NR)

## **CAPÍTULO XXVII**

### **DA ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO**

Art. 100. As alterações, inclusões ou exclusões dos cuidados de conservação e ampliação ou redução da temperatura de conservação do produto enquadram-se nas alterações de nível 2.

Art. 101. O requerimento de alteração, inclusão ou exclusão dos cuidados de conservação e ampliação ou redução da temperatura de conservação do produto deve ser instruído com os dados dos estudos de estabilidade que motivaram a solicitação, conforme legislação vigente.

Parágrafo único. Nos casos de ampliação ou redução da temperatura de conservação, deve ser apresentada a validação da cadeia de transporte. (NR)

## **CAPÍTULO XXVIII**

### **DA INCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Art. 102. As inclusões ou alterações da via de administração para a mesma concentração, indicação terapêutica e forma farmacêutica enquadram-se nas alterações de nível 3.

Art. 103. O requerimento de alteração ou inclusão de via de administração deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - relatório de experimentação terapêutica para a nova via de administração; e

- II - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações;  
e  
III - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO XXIX DA ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA**

Art. 104. As alterações de posologia para um produto já registrado para as mesmas concentração, forma farmacêutica e indicação terapêutica enquadram-se nas alterações de nível 3.

Art. 105. O requerimento de alteração de posologia deverá ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório dos estudos clínicos com o novo esquema terapêutico; e  
II - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO XXX DA AMPLIAÇÃO DE USO**

Art. 106. A ampliação de uso de um medicamento registrado enquadra-se nas alterações de nível 3.

Art. 107. O requerimento de ampliação de uso deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório dos estudos clínicos conduzidos com a nova população-alvo; e  
II - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

## **CAPÍTULO XXXI DAS ALTERAÇÕES DE INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

### **Seção I Da Exclusão de Indicação Terapêutica**

Art. 108. A exclusão de indicação terapêutica do produto enquadra-se nas alterações de nível 2.

Art. 109. O requerimento de exclusão de indicação terapêutica do produto deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - justificativa da motivação da exclusão de indicação terapêutica;  
II - plano de minimização de risco, conforme RDC nº. 4/2009 e suas posteriores atualizações; e  
III - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

### **Seção II Da Inclusão de Nova Indicação Terapêutica**

Art.110. A inclusão de nova indicação terapêutica enquadrasse nas alterações de nível 3.

Art. 111. O requerimento de inclusão de nova indicação terapêutica deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório de experimentação terapêutica; e
- II - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

### **Seção III**

#### **Da Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País**

Art. 112. A inclusão de nova indicação terapêutica no país enquadra-se nas alterações de nível 3.

Parágrafo único. A aprovação da inclusão de nova indicação terapêutica no país reclassificará o produto biológico como produto biológico novo.

Art. 113. O requerimento de inclusão de nova indicação terapêutica no país deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório de experimentação terapêutica; e
- II - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

### **CAPÍTULO XXXII**

#### **DA INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL**

Art. 114. A inclusão de nova apresentação comercial de produto enquadra-se nas alterações de nível 2.

§ 1º As situações previstas neste artigo restringem-se a alterações na quantidade ou volume da unidade farmacotécnica registrada ou a inclusão, alteração ou retirada de acessórios;

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

§ 3º A concentração de princípio(s) ativo(s), a forma farmacêutica e os materiais de embalagens primárias e secundárias deverão manter-se inalterados.

Art. 115. O requerimento de inclusão de nova apresentação comercial do produto deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - código de barras GTIN para as apresentações;
- II – relatório dos estudos de estabilidade no caso de alteração da proporção de volume ou peso por embalagem, conforme legislação vigente; (NR)
- III - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações; e
- IV - modelo de texto de bula atualizado, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

### **CAPÍTULO XXXIII**

#### **DA INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÊUTICA**

Art. 116. A inclusão de nova forma farmacêutica enquadrasse nas alterações de nível 3.



Parágrafo único. É permitida, concomitantemente, a inclusão de nova apresentação comercial. (NR)

Art. 117. A petição de inclusão de nova forma farmacêutica deve ser instruída com os seguintes documentos:

- I - laudo analítico de controle de qualidade do princípio ativo e do produto terminado referente a 1 (um) lote, incluindo especificações;
- II - literatura de referência utilizada para a determinação das especificações;
- III - validação dos métodos analíticos que não constam em compêndio oficial;
- IV - relatório de estudos de estabilidade, conforme legislação vigente;
- V - relatório de estudos clínicos obtido com a nova forma farmacêutica;
- VI - relatório técnico da nova forma farmacêutica;
- VII - especificação do material de acondicionamento primário e secundário;
- VIII - código de barras GTIN para as novas apresentações;
- IX - modelos de rotulagem e embalagem, conforme RDC nº. 71/2009 e suas posteriores atualizações; e
- X - modelo de texto de bula, conforme RDC nº. 47/2009 e suas posteriores atualizações.

#### **CAPÍTULO XXXIV DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO**

Art. 118. A renovação de registro do produto deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro do produto.

Parágrafo único. A renovação de registro de produto enquadra-se nas alterações de nível 2.

Art. 119. O requerimento de renovação de registro de produto deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório de estudos de estabilidade de acompanhamento realizados nos últimos 5 (cinco) anos;
- II - relatório de farmacovigilância, conforme RDC nº. 4/2009 e suas posteriores atualizações;
- III - plano de minimização de risco, conforme RDC nº. 4/2009 e suas posteriores atualizações;
- IV - Plasma Master File atualizado, em se tratando de hemoderivados;
- V - comprovante de comercialização do produto no último período de validade do registro; e
- VI - comprovante de aprovação do preço do medicamento pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED, para os medicamentos sujeitos à regulação de mercado.

#### **CAPÍTULO XXXV DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

##### **Da Suspensão Temporária de Fabricação do Medicamento a Pedido da Empresa**

Art. 120. A suspensão temporária da fabricação do medicamento a pedido da empresa enquadra-se nas alterações de nível 1.

Parágrafo único. As empresas que desejarem cessar a fabricação do medicamento deverão comunicar esse fato à Anvisa com antecedência mínima de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 121. O requerimento de suspensão da fabricação do medicamento deve ser instruído com os seguintes documentos:

- I - relatório da avaliação do impacto da suspensão temporária de fabricação do medicamento; e
- II - declaração de interesse na manutenção ou do cancelamento do registro.

Art. 122. Caso a suspensão da fabricação seja decorrente de situações relacionadas à segurança, qualidade e eficácia do medicamento, além dos documentos previstos no Art. 121, a empresa deverá apresentar um plano de minimização de risco, conforme RDC nº. 4/2009 e suas posteriores atualizações.

### **CAPÍTULO XXXVI DA REATIVAÇÃO DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Art. 123. A solicitação de reativação de fabricação do medicamento enquadra-se nas alterações de nível 2.

Parágrafo único. Nos casos em que a suspensão da fabricação for motivada pelo não atendimento de requisitos técnicos, a reativação da fabricação ficará condicionada ao cumprimento dos requisitos que motivaram a suspensão.

### **CAPÍTULO XXXVII DO CANCELAMENTO DO REGISTRO**

Art. 124. O cancelamento do registro de determinadas apresentações do medicamento enquadra-se nas alterações de nível 2.

Art. 125. O cancelamento do registro de todas as apresentações do medicamento enquadra-se nas alterações de nível 2.

### **CAPÍTULO XXXVIII DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

Art. 126. Revoga-se a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 315, de 26 de outubro de 2005.

Art. 127. Esta Resolução entra em vigor a partir de 1º de novembro de 2011.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO

Justificativa do requerimento

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 e serão realizadas somente após a aprovação por esta ANVISA	
Representante legal	Responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa
2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluído o argumento técnico para a realização da alteração

Obs.: Quando pertinente, a empresa deverá anexar documentação comprobatória da motivação. (NR)

(\*) Republicação da RDC n° 49, de 20 de setembro de 2011, publicada no DOU n° 183, de 22 de setembro de 2011, seção 1, pág. 690, consolidada com as modificações realizadas desde sua entrada em vigor, conforme determinado pelo art. 5° da RDC n° 24, de 14 de maio de 2013, publicada no DOU n° 92, de 15 de maio de 2013, seção 1, pág. 41.