
ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 238, DE 25 DE JULHO DE 2018

Dispõe sobre o registro, a renovação de registro, as mudanças pós-registro e a notificação de medicamentos dinamizados industrializados.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada– RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 17 de julho de 2018, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica aprovado o regulamento técnico que estabelece os requisitos mínimos para o registro, a renovação de registro, as mudanças pós-registro e a notificação de medicamentos dinamizados industrializados, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 2º Esta Resolução tem como objetivo estabelecer os requisitos mínimos para o registro, a renovação de registro, as mudanças pós-registro e a notificação dos medicamentos dinamizados industrializados.

Seção II

Abrangência

Art. 3º Esta Resolução se aplica a medicamentos dinamizados industrializados.

§ 1º São considerados medicamentos dinamizados os medicamentos homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos, enquadrados em cada categoria conforme os critérios dispostos no art. 5º desta Resolução.

§ 2º Devem ser registrados os medicamentos dinamizados industrializados:

I – em formas farmacêuticas injetáveis; e

II – em qualquer forma farmacêutica, se:

a. contiverem tintura-mãe, em diluição menor que 1 (uma) parte para 10.000 (dez mil) partes de veículo no produto acabado;

b. contiverem insumos ativos novos;

c. contiverem insumos ativos dinamizados em escala diferente da decimal ou da centesimal;

d. contiverem insumos ativos em potência fora da faixa descrita na Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da Instrução Normativa nº 26, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações.

e. estiverem sujeitos à prescrição médica, nos termos desta Resolução.

§ 3º Devem ser notificados os medicamentos dinamizados industrializados que não se enquadrem nos termos do §2º deste art. 3º.

§ 4º O disposto neste regulamento não prejudica a aplicação da regulamentação específica a que estejam sujeitas substâncias entorpecentes, psicotrópicas e precursores ou qualquer outro produto submetido a controle especial.

§ 5º Não serão registradas como medicamentos dinamizados as associações de insumos ativos dinamizados ou de tinturas-mãe com insumos ativos de qualquer outra categoria, em uma mesma formulação ou em duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem, para uso concomitante ou sequencial.

§ 6º Não são passíveis de registro ou notificação medicamentos dinamizados contendo insumos ativos em concentração que possa provocar reação tóxica aguda ou crônica.

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeito deste Regulamento Técnico são adotadas as seguintes definições:

- I – acorde de potência: mistura composta pelo mesmo insumo ativo em diferentes potências.
- II – agitação ritmada: processo que consiste na agitação, manual ou automatizada, vigorosa e em ritmo determinado, de fármacos sólidos ou líquidos, solúveis, dissolvidos em insumo inerte adequado.
- III – diluição: redução da concentração do insumo ativo pela adição de insumo inerte adequado.
- IV – dinamização: processo de diluição seguida de agitação ritmada ou de sucussão ou trituração sucessiva do insumo ativo em insumo inerte adequado.
- V – doença debilitante grave: aquela que prejudica substancialmente os seus portadores no desempenho das tarefas da vida diária e doença crônica que, se não tratada, progredirá na maioria dos casos, levando a perdas cumulativas de autonomia, a sequelas ou à morte.
- VI – doenças não graves: doenças com evolução inexistente ou muito lenta, cujos sinais e sintomas devem ser facilmente detectáveis pelo paciente, seu cuidador ou pelo farmacêutico, sem necessidade de monitoramento laboratorial ou consulta com o prescritor.
- VII – droga: matéria-prima de origem mineral, vegetal, animal, biológica ou sintética, utilizada como insumo ativo ou para sua preparação.
- VIII – Histórico de Mudanças do Produto (HMP): formulário no qual deverão ser registradas informações a respeito do histórico anual do produto.
- IX – insumo ativo: é a droga, a tintura-mãe ou a forma farmacêutica derivada, a partir do qual é obtido o medicamento dinamizado.
- X – insumo ativo novo: é qualquer insumo ativo que não conste em pelo menos duas das referências bibliográficas citadas na lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos dinamizados, publicada por meio da Instrução Normativa nº 27, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações.
- XI – forma farmacêutica derivada: preparação oriunda do insumo ativo, obtida por diluições em insumo inerte adequado, seguido de agitação ritmada ou de sucussões ou triturações sucessivas, conforme a farmacotécnica homeopática, antroposófica ou anti-homotóxica.
- XII – formas farmacêuticas comparadas: medicamentos dinamizados de uma mesma empresa que tenham a mesma forma farmacêutica, os mesmos excipientes, o mesmo local de fabricação, o mesmo processo de fabricação e as mesmas especificações de embalagem primária, desde que não

possuam nenhum insumo ativo em diluição menor que 1 (uma) parte para 10.000 (dez mil) partes de veículo no produto acabado.

XIII – medicamento dinamizado: medicamento preparado a partir de insumos ativos dinamizados ou de tintura-mãe, com finalidade preventiva, paliativa ou curativa, a ser administrado conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica.

XIV – medicamento dinamizado composto: aquele que contém mais de um insumo ativo dinamizado, tintura-mãe ou, ainda, que contém acordes de potência, ainda que somente de um insumo ativo, a ser administrado conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica.

XV – medicamento dinamizado simples: aquele que contém apenas um insumo ativo dinamizado ou tintura-mãe em uma única potência, a ser administrado conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica e antroposófica.

XVI – mudanças múltiplas concomitantes: mudanças decorrentes de uma mudança principal prevista nesta Resolução.

XVII – mudanças múltiplas paralelas: duas ou mais mudanças simultâneas e diretamente relacionadas protocoladas conjuntamente.

XVIII – potência: indicação quantitativa do número de etapas de sucessivas dinamizações a que foram submetidos os insumos ativos da preparação.

XIX – procedimento ordinário: é o procedimento de peticionamento pós-registro que requer protocolo e que depende de manifestação favorável da Anvisa para a implementação da alteração;

XX – procedimento simplificado: é o procedimento de peticionamento pós-registro a ser utilizado exclusivamente para as petições que são classificadas como de implementação imediata por este regulamento;

XXI – sucussão: processo que consiste na agitação vigorosa e ritmada, no sentido vertical, contra anteparo semirrígido, de forma manual ou automatizada, do insumo ativo dissolvido em insumo inerte adequado.

XXII – tintura-mãe (TM): preparação farmacêutica líquida, resultante da ação dissolvente ou extrativa de um líquido adequado sobre um determinado insumo ativo, conforme farmacotécnica descrita nos compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA para medicamentos dinamizados.

XXIII – trituração: processo de redução do insumo ativo a partículas menores, visando dinamizá-lo, por meio de processo automatizado ou manual, utilizando lactose ou outro insumo inerte previsto especificamente para esse fim em compêndio elencado nos incisos do art. 6º desta Resolução.

Seção IV

Enquadramento

Art. 5º Para fins de enquadramento nas diferentes categorias de medicamentos dinamizados deve ser observada a seguinte classificação:

I – são enquadrados como medicamentos dinamizados homeopáticos aqueles cuja indicação terapêutica seja definida com base nos fundamentos da Homeopatia e que sejam elaborados de acordo com a farmacotécnica homeopática.

II – são enquadrados como medicamentos dinamizados antroposóficos aqueles preparados conforme a farmacotécnica antroposófica ou aqueles cuja indicação terapêutica seja definida com base nos fundamentos da Medicina Antroposófica, ainda que preparados de acordo com a farmacotécnica homeopática.

III – são enquadrados como medicamentos dinamizados anti-homotóxicos aqueles que tenham suas indicações terapêuticas definidas segundo os conceitos da Homotoxicologia e sejam elaborados de acordo com a farmacotécnica homeopática ou anti-homotóxica.

Seção V

Disposições gerais

Art. 6º Devem ser utilizadas como referência para os métodos de produção e controle de qualidade das drogas, dos excipientes, dos insumos ativos e dos medicamentos dinamizados industrializados, as edições vigentes das seguintes farmacopeias e compêndios:

I – Farmacopeia Homeopática Brasileira;

II – Farmacopeia Homeopática Alemã (GHP/HAB);

III – Farmacopeia Homeopática Americana (HPUS);

IV – Farmacopeia Homeopática Britânica (BHP);

V – Farmacopeia Homeopática Mexicana;

VI – Farmacopeia Homeopática Indiana;

VII – Farmacopeia Europeia (Ph. EUR.);

VIII – Farmacopeia Francesa (PhFr); ou

IX – Código Farmacêutico Antroposófico (APC).

§ 1º São admitidas, no âmbito desta Resolução, apenas as escalas e métodos de dinamização aplicáveis ao uso do medicamento conforme os fundamentos da Homeopatia, da Antroposofia ou da Homotoxicologia, previstos nas farmacopeias e compêndios elencados nos incisos I a IX, deste art. 6º, ficando vedada a interconversão entre escalas.

§ 2º A escala e o método de dinamização dos insumos ativos devem ser descritos utilizando-se as abreviaturas e símbolos constantes da Farmacopeia Homeopática Brasileira, edição vigente.

§ 3º Na ausência de monografia ou método geral nas farmacopeias e compêndios elencados nos incisos I a IX deste art. 6º, poderão ser utilizadas como referências para o controle de qualidade das drogas, dos insumos ativos e das formas farmacêuticas, as farmacopeias constantes da Resolução - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras, ou suas atualizações.

§ 4º Para o controle de qualidade de excipientes que tenham monografia inscrita nas farmacopeias e compêndios elencados nos incisos I a IX deste art. 6º, as farmacopeias constantes da Resolução - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009 poderão ser utilizadas como referência, desde que essa opção seja justificada tecnicamente e que os ensaios e especificações exigidos sejam tão ou mais restritivos do que aqueles constantes da monografia inscrita nas farmacopeias e compêndios elencados nos incisos I a IX deste art. 6º.

§ 5º A justificativa da necessidade de desenvolvimento de método analítico próprio para o controle de qualidade de drogas, de insumos ativos, de excipientes e do medicamento dinamizado deve ser apresentada no momento do pedido de registro ou pós-registro junto à Anvisa e, nesse caso, deverá ser realizada a validação, que deve ser conduzida de acordo com a Resolução - RDC nº 166, de 25 de julho de 2017, ou suas atualizações.

§ 6º Para medicamentos dinamizados notificados que possuam insumos não inscritos em farmacopeias e compêndios oficiais, a justificativa da necessidade de desenvolvimento de método analítico próprio para o controle de qualidade de drogas, de insumos ativos, de excipientes e do medicamento dinamizado, bem como a validação, que deve ser conduzida de acordo com a Resolução - RDC nº 166, de 25 de julho de 2017, ou suas atualizações, devem estar disponíveis, podendo ser objeto de controle sanitário pela Anvisa, inclusive em inspeções de notificação.

Art. 7º Não será admitida a adição de corantes, flavorizantes e essências à formulação de medicamentos dinamizados.

§ 1º O uso de edulcorantes em medicamentos dinamizados é restrito àqueles essenciais para a obtenção da forma farmacêutica, desde que expressamente permitidos para uso em medicamentos dinamizados pelas farmacopeias ou pelos compêndios oficiais constantes do art. 6º desta Resolução.

§ 2º Para medicamentos dinamizados sujeitos a registro, a possibilidade de adição de outro tipo de excipiente será analisada individualmente pela Anvisa e estará restrita àqueles essenciais para a obtenção da forma farmacêutica.

Art. 8º A indicação terapêutica de medicamentos dinamizados compostos poderá ser dada considerando a indicação individual de cada um dos componentes do medicamento e deve ser comprovada a racionalidade da associação.

CAPÍTULO II

DA RESTRIÇÃO DE VENDA DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS INDUSTRIALIZADOS

Art. 9º A restrição de venda de medicamentos dinamizados industrializados é definida de acordo com os seguintes critérios:

I – são de venda sob prescrição médica, os medicamentos dinamizados industrializados:

a) em formas farmacêuticas injetáveis;

b) em qualquer forma farmacêutica, exceto as de uso tópico, cuja composição contiver pelo menos um dos insumos ativos em potência fora da faixa descrita na Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da Instrução Normativa nº 26, de 25 de julho de 2018.

II – são de venda sem prescrição médica, os medicamentos dinamizados industrializados:

a) em quaisquer formas farmacêuticas não injetáveis, cuja composição contiver todos os insumos ativos em potência compreendida dentro da faixa descrita na Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da Instrução Normativa nº 26, de 25 de julho de 2018;

b) em formas farmacêuticas de uso tópico.

§ 1º Em qualquer caso, se a indicação terapêutica estiver relacionada à condição que requeira acompanhamento médico para fins de prevenção, diagnóstico ou tratamento, o medicamento será classificado como de venda sob prescrição médica.

§ 2º No caso de insumo ativo, escala ou potência que não conste na Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, caberá ao interessado submeter no processo de registro, para análise e aprovação da Anvisa, a proposta de restrição de venda, instruída com os dados de segurança e eficácia disponíveis.

CAPÍTULO III

DA NOTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS INDUSTRIALIZADOS

Art. 10. A notificação de medicamentos dinamizados industrializados, mediante procedimento eletrônico, será realizada em sistema específico, disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

§ 1º Apenas as empresas fabricantes, que cumprem as Boas Práticas de Fabricação e Controle, ou as empresas importadoras, que cumprem as Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento, e que estão devidamente autorizadas/licenciadas pela Autoridade Sanitária competente, podem notificar e fabricar os produtos abrangidos por esta Resolução, mediante habilitação da empresa no sistema de notificação simplificada.

§ 2º A habilitação de que trata o § 1º deste art. 10 é efetivada pela indicação da Resolução que publicou o respectivo certificado ou do expediente de solicitação de renovação do certificado, de acordo com a linha de produção, sendo que, nesse último caso, a situação da empresa no Banco de dados de Inspeção da Anvisa deverá estar satisfatória para a linha de produção que se pretende habilitar.

§ 3º A notificação tem validade de 5 (cinco) anos, contados da data da liberação da notificação no sistema eletrônico, e deve ser renovada a cada 5 (cinco) anos, respeitando os prazos estabelecidos no § 2º do art. 8º do Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013.

§ 4º Para renovação da notificação, a empresa responsável deverá declarar que o medicamento dinamizado foi comercializado, em cada potência ou associação de potências, durante pelo menos o tempo correspondente aos dois terços finais do último período de validade da notificação, devendo manter disponíveis para apresentação à autoridade sanitária, sempre que solicitado, inclusive durante inspeções, as notas fiscais, emitidas no País, que comprovem tal comercialização.

§ 5º As informações apresentadas na notificação de medicamentos dinamizados, bem como o conteúdo de toda documentação inserida no sistema e produzida durante o processo de fabricação desses produtos, são de responsabilidade da empresa responsável pela notificação e serão objeto de controle sanitário pela Anvisa, inclusive em inspeções de notificação.

§ 6º Caso seja constatada irregularidade na notificação do medicamento dinamizado, a área da Anvisa responsável pela concessão da notificação procederá ao cancelamento da notificação ou à suspensão cautelar da fabricação do medicamento, a depender da gravidade da irregularidade, sem prejuízo das demais sanções administrativas e penais a que a empresa esteja sujeita.

§ 7º A notificação de medicamento dinamizado está sujeita à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária.

§ 8º Antes da notificação de medicamento dinamizado, o solicitante deve requerer à Farmacopeia Brasileira a inclusão dos insumos ativos na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), caso ainda não estejam presentes nessa lista.

§ 9º O medicamento dinamizado notificado somente poderá ser fabricado e comercializado após a notificação no sistema eletrônico.

Art. 11. Os medicamentos dinamizados notificados devem conter somente insumos ativos constantes da Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da Instrução Normativa nº 26, de 25 de julho de 2018, nas escalas nela indicadas e em potências compreendidas na faixa por ela determinada para cada insumo.

Art. 12. Os medicamentos dinamizados notificados somente podem conter excipientes previstos nas farmacopeias e compêndios oficiais descritos nos incisos do art. 6º desta Resolução, observadas as limitações impostas pelo art. 7º desta Resolução.

Art. 13. Somente podem ser notificados medicamentos dinamizados de venda sem prescrição médica.

Art. 14. A indicação terapêutica dos medicamentos dinamizados notificados deve ser a definida na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados compostos ou na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples, publicadas por meio da Instrução Normativa nº 25, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações.

§ 1º A indicação terapêutica deve ser redigida exatamente conforme descrita na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados compostos ou na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples.

§ 2º Para medicamentos dinamizados simples cujo insumo ativo conste no Formulário Homeopático da Farmacopeia Brasileira, edição vigente, desde que esse insumo ativo não esteja presente na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples, deve ser adotada a indicação terapêutica dele constante, desde que possa ser enquadrada como de venda sem prescrição médica e, nesse caso, devem ser observados os seguintes critérios:

I – a indicação terapêutica será composta por “Auxiliar no tratamento dos sintomas “ ou “Auxiliar no alívio dos sintomas” seguido do texto exato do tópico “Indicações” da monografia do insumo ativo inscrita no Formulário Homeopático da Farmacopeia Brasileira, à exceção da descrição das modalidades, condições de agravação e melhora, cuja inclusão é facultativa; e

II – para medicamentos dinamizados simples anti-homotóxicos ou antroposóficos, caso a indicação constante do Formulário Homeopático da Farmacopeia Brasileira não seja aplicável à utilização do insumo ativo conforme os fundamentos e princípios dessas terapêuticas, deve ser solicitada à Anvisa a inclusão na Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos

dinamizados simples, conforme procedimento definido pela Instrução Normativa nº 25, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações.

§ 3º É vedada a adoção de indicação terapêutica para medicamentos dinamizados simples notificados que contenham insumo ativo não constante da Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples, publicada por meio da Instrução Normativa nº 25, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações ou do Formulário Homeopático da Farmacopeia Brasileira, edição vigente.

§ 4º A atualização da Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados compostos ou da Tabela de indicações terapêuticas para registro e notificação de medicamentos dinamizados simples poderá ser solicitada à Anvisa, conforme procedimento definido pela Instrução Normativa nº 25, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações.

Art. 15. Cada forma farmacêutica do medicamento dinamizado deve ser notificada individualmente.

§ 1º Quando se tratar de medicamento dinamizado simples deverá ser informada cada uma das potências em que será fabricado e comercializado o medicamento, devendo ser mantida a mesma indicação terapêutica.

§ 2º Quando se tratar de medicamento dinamizado composto deve ser feita uma notificação individual para cada associação de potências a ser fabricada e comercializada pela empresa.

Art. 16. Os medicamentos dinamizados notificados deverão adotar nome, conforme Resolução - RDC nº 59, de 10 de outubro de 2014, que dispõe sobre os nomes dos medicamentos, seus complementos e a formação de famílias de medicamentos, ou suas atualizações.

Parágrafo único. No caso de medicamentos dinamizados simples, o nome poderá ser a Denominação Comum Brasileira, acrescida o nome da empresa responsável pela notificação.

Art. 17. No momento da notificação de medicamentos dinamizados, a empresa deve disponibilizar eletronicamente no sistema de notificação as seguintes informações:

I – todos os locais de fabricação, caso a empresa solicite a notificação de medicamento produzido em mais de um local de fabricação concomitantemente;

II – os insumos ativos do medicamento notificado;

III – a potência e a escala de cada insumo ativo;

IV – a forma farmacêutica da apresentação notificada;

V – o prazo de validade do medicamento;

VI – o relatório do estudo de estabilidade acelerado concluído e do estudo de longa duração em andamento ou do estudo de longa duração concluído, para 3 (três) lotes do medicamento, realizados conforme a Instrução Normativa nº 4, de 11 de abril de 2007, ou suas atualizações; e

VII – o *layout* dos rótulos das embalagens primária e secundária e de bula.

§ 1º Será admitida a existência de mais de um fabricante qualificado para o insumo ativo, apenas se os insumos ativos de cada um deles atenderem às mesmas especificações técnicas e, no caso do insumo ativo ser tintura-mãe ou forma farmacêutica derivada, apenas se for fabricado de acordo com o mesmo processo produtivo farmacopeico.

§ 2º A documentação técnica que comprova o atendimento do disposto no § 1º deste art. 17 deve estar disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária sempre que solicitado, inclusive durante inspeções.

§ 3º Ao notificar qualquer medicamento dinamizado junto à Anvisa, a empresa, assume completamente a responsabilidade sobre a veracidade das informações apresentadas.

Art. 18. Somente poderão ser comercializados medicamentos dinamizados que correspondam às exatas condições informadas na notificação.

Parágrafo único. Caso seja necessário realizar qualquer alteração dos dados informados na notificação, a empresa responsável deve cancelar a notificação anterior e realizar uma nova.

Art. 19. Todos os documentos que compõem o relatório técnico descrito na Seção III, à exceção apenas da subseção III do Capítulo IV desta Resolução, são requeridos para medicamentos dinamizados notificados e devem estar disponíveis na empresa para apresentação à autoridade sanitária sempre que solicitado, inclusive durante inspeções.

CAPÍTULO IV

DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS INDUSTRIALIZADOS

Seção I

Das medidas antecedentes ao registro

Art. 20. Antes do peticionamento do registro de medicamento dinamizado, o solicitante deve requerer à Farmacopeia Brasileira a inclusão dos insumos ativos na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), caso ainda não estejam presentes nessa lista.

Seção II

Da documentação

Art. 21. Todos os documentos deverão ser encaminhados em via impressa e numerada, conforme Resolução - RDC nº 25, de 16 de junho de 2011, que dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa, ou suas atualizações.

§ 1º O solicitante do registro deve adicionar à documentação impressa mídia eletrônica contendo todos os documentos completos que instruem a petição, em arquivos no formato pdf, que permitam busca textual e uso das ferramentas de cópia e colagem.

§ 2º O disposto no *caput* e no § 1º deste art. 21 não se aplica aos casos em que esteja prevista a submissão dos documentos exclusivamente em meio eletrônico.

Art. 22. Toda documentação expedida por autoridades sanitárias ou governamentais em idioma estrangeiro, à exceção do inglês e do espanhol, usada para fins de registro deve ser acompanhada de tradução juramentada.

Art. 23. O pedido de registro de medicamento nos termos desta Resolução deve ser individual, por forma farmacêutica.

Art. 24. O pedido de registro do medicamento deve ser instruído com os seguintes documentos:

I – formulários de petição devidamente preenchidos, carimbados e assinados;

II – comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso; e

III –relatório técnico.

§1º No caso de a empresa fabricante do medicamento dinamizado ser diferente da requerente do registro, inclusive nos casos de terceirização de etapas da produção, a empresa fabricante deverá atender ao disposto nos §§ 3º e 4º deste art. 24 e deve ser apresentado, da empresa fabricante, o documento descrito no inciso III deste art. 24, no que for aplicável.

§ 2º Os documentos devem ser juntados à petição de registro na ordem disposta nesta Resolução e, logo depois da folha de rosto da petição, deve ser inserido índice dos documentos apresentados, com indicação da página e volume em que se encontra cada documento.

§ 3º Para registro do medicamento, é requerido CBPF, válido, emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento dinamizado será fabricado, ou deve ser apresentada cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF.

§ 4º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

§ 5º É obrigatório o envio de documentação técnica e legal disposta neste art. 24 referentes a todos os locais de fabricação, caso a empresa solicite o registro de medicamento dinamizado produzido em mais de um local de fabricação concomitantemente.

§ 6º As informações contidas em rótulos, bulas e embalagens devem estar em idioma português.

§ 7º A apresentação pelo requerente de qualquer documento técnico não explicitamente solicitado nesta norma deve ser acompanhada de justificativa que demonstre a sua relevância para a análise técnica, caso contrário será desconsiderado na análise da petição.

Seção III

Do relatório técnico

Art. 25. O relatório técnico deve conter as seguintes informações:

I – escala e potência de cada insumo ativo;

II – *layout* dos rótulos das embalagens primária e secundária;

III – *layout* de bula;

IV– relatório de produção;

V – relatório de controle da qualidade;

VI – relatório de segurança e eficácia;

VII – relatório do estudo de estabilidade;

VIII – nome e descrição da responsabilidade de cada fabricante e de cada local de fabricação proposto, envolvidos na produção, no controle de qualidade ou nos estudos de estabilidade, inclusive terceirizados; e

IX – dados de identificação dos fabricantes qualificados para cada insumo ativo.

§ 1º Será admitida a existência de mais de um fabricante qualificado para o insumo ativo apenas se os insumos ativos de cada um deles atenderem às mesmas especificações técnicas e, no caso do insumo ativo ser tintura-mãe ou forma farmacêutica derivada, apenas se for fabricado de acordo com o mesmo processo produtivo farmacopeico.

§ 2º A documentação técnica que comprova o atendimento do disposto no § 1º deste art. 25 deve instruir a petição de registro do medicamento.

Subseção I

Do relatório de produção

Art. 26. O relatório de produção deve conter as seguintes informações:

I – forma farmacêutica;

II – descrição detalhada da fórmula completa, conforme a DCB ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI) ou a denominação utilizada no Chemical Abstracts Service (CAS), nessa ordem de prioridade;

III – descrição da quantidade de cada componente expressa no Sistema Internacional de Unidades (SI) por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula, bem como a potência e escala, no caso dos insumos ativos;

IV – método de produção do medicamento dinamizado, incluindo método de produção do insumo ativo, caso seja produzido pelo fabricante do medicamento dinamizado, método de obtenção das potências intermediárias e do produto acabado, com descrição detalhada de todas as etapas do processo de produção, inclusive por meio de fluxograma, contemplando os equipamentos utilizados identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades;

- V – cópia da farmacopeia ou compêndio oficial no qual os métodos de produção estão descritos;
- VI – métodos e especificações de controle em processo;
- VII – tamanho do lote-piloto e definição do tamanho do lote industrial; e
- VIII – descrição dos critérios de identificação do lote industrial.

Subseção II

Do relatório de controle da qualidade

Art. 27. O relatório de controle da qualidade deve apresentar as seguintes informações:

- I – dados sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), conforme legislação específica vigente sobre o assunto.
- II – os métodos de análise e as especificações dos insumos ativos, dos excipientes, do produto a granel, quando for o caso, e do produto acabado;
- III – cópia da farmacopeia ou compêndio oficial, em que os métodos de análise estão descritos;
- IV – laudos de análise dos insumos ativos, dos excipientes e do produto acabado, emitidos pelo fabricante do medicamento, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos;
- V – laudos de análise dos insumos ativos, emitido pelo fabricante do insumo, com informação sobre a procedência e rastreabilidade da droga empregada e contendo o método utilizado, que deve estar descrito nas farmacopeias e compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, especificação e resultados obtidos;
- VI – laudos de análise dos excipientes, emitido pelo fornecedor, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos; e
- VII – descrição do material de embalagem primária e secundária e respectivos laudos de análise, emitidos pelo fabricante do medicamento, contendo métodos, especificações e resultados.

§ 1º Para o controle de qualidade de insumos ativos e excipientes, bem como do produto acabado, a monografia farmacopeica deve ser integralmente atendida, se disponível, sendo que deve ser apresentada justificativa técnica fundamentada, para os casos de não realização de qualquer dos ensaios previstos na monografia, justificativa essa que será avaliada pela Anvisa.

§ 2º Para insumos ativos de origem vegetal, deve ser apresentada:

I – a avaliação de micotoxinas, a ser realizada quando, em documentação técnico-científica, for citada a necessidade dessa avaliação ou quando houver relatos da contaminação da espécie por micotoxinas;

II – a determinação de resíduos de agrotóxicos e afins, que deve ser realizada conforme definido pela Resolução - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, e que poderá ser dispensada para aqueles insumos comprovadamente obtidos a partir de espécies vegetais oriundas da agricultura orgânica; e

III – o laudo de análise, contendo método, especificação e resultados, do controle de qualidade da droga vegetal que deu origem à tintura-mãe ou a outro derivado extrativo utilizado como insumo ativo no produto acabado.

§ 3º Para os insumos ativos de origem animal, deve ser apresentada documentação emitida por profissional habilitado, que permita a comprovação da identificação do animal utilizado, conforme classificação zoológica, bem como atestado das condições de saúde do exemplar ou de suas partes, e das condições em que foi realizado o seu processamento.

§ 4º Para o controle de qualidade do produto acabado devem ser realizados todos os ensaios aplicáveis à forma farmacêutica.

§ 5º Para medicamentos dinamizados que contenham tintura-mãe de origem vegetal em diluição menor que 1 (uma) parte para 10.000 (dez mil) partes de veículo no produto acabado, deve ser apresentado laudo de análise do produto acabado, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para os ensaios abaixo descritos:

I – perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade das matérias-primas vegetais;

II – análise quantitativa dos marcadores específicos de cada espécie ou controle biológico; e

III – justificativa técnica da opção por marcadores ativos ou analíticos.

§ 6º Nos casos previstos no §5º deste art. 27, para associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, poderão ser apresentados os perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie.

§ 7º Nos casos previstos no §5º deste art. 27, para associações de espécies vegetais em que a identificação de marcadores não seja possível para alguma espécie no produto acabado, devem ser apresentados:

I – a justificativa da impossibilidade técnica de identificação na associação de um marcador específico de determinada espécie;

II – a documentação comprobatória de que os métodos analíticos normalmente aplicados em diferentes comprimentos de onda (ou em outro parâmetro analítico avaliado) para a identificação na associação foram investigados;

III – a identificação dos marcadores nas espécies vegetais, durante o controle em processo, quando a identificação ainda for possível;

IV – a identificação realizada imediatamente antes da introdução das tinturas-mãe no produto acabado;

V – os estudos de desenvolvimento do produto e dos lotes piloto, incluindo os perfis analíticos durante a adição gradual das tinturas-mãe; e

VI – o controle do registro dos lotes (histórico dos lotes).

§ 8º Em qualquer caso, se o insumo ativo estiver em diluição menor que 1 (uma) parte para 10.000 (dez mil) partes de veículo no produto acabado, é requerida a apresentação de método, especificação e resultados para os ensaios de identificação e teor do insumo ativo no medicamento dinamizado ou justificativa técnica da inviabilidade da realização desses ensaios.

§ 9º No caso de existência de mais de um fabricante qualificado para o insumo ativo, deverá ser apresentado laudo de controle da qualidade de 3 (três) lotes do produto acabado produzido com insumo ativo de cada um dos fabricantes qualificados.

Subseção III

Do relatório de segurança e eficácia

Art. 28. O relatório de segurança e eficácia deve apresentar a comprovação da indicação terapêutica, segundo os fundamentos da Homeopatia, Homotoxicologia ou Antroposofia, conforme a categoria em que o medicamento dinamizado se enquadre, bem como as informações de segurança.

§ 1º Para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos dinamizados deve ser utilizada a Lista de referências para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos dinamizados, publicada pela Instrução Normativa nº 27, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações.

§ 2º Para comprovação da segurança e eficácia de medicamentos dinamizados deve ser apresentada a inscrição de cada insumo ativo em, no mínimo, duas referências, dentre as elencadas no § 1º deste art. 28, de acordo com a categoria em que se enquadrem, sendo que uma referência não pode citar como fonte primária outra referência já utilizada na comprovação.

§ 3º No caso de insumo ativo, potência ou escala que não constem da Tabela de potências para registro e notificação de medicamentos dinamizados, publicada por meio da Instrução Normativa nº 26, de 25 de julho de 2018, caberá ao interessado no registro comprovar a eficácia e segurança do insumo ativo na potência e escala pretendidas, por meio da Lista de referências para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos dinamizados, publicada pela Instrução Normativa nº 27, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações ou, caso se trate de insumo ativo novo, por meio da apresentação de estudos não clínicos e clínicos que comprovem a sua segurança e eficácia na potência e escala pretendidas.

§ 4º Se o medicamento dinamizado contiver tintura-mãe em sua composição, deve ser apresentada comprovação de que esse uso está previsto nos compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa para medicamentos dinamizados e de que esses medicamentos se destinam à utilização conforme a terapêutica homeopática, homotoxicológica ou antroposófica.

§ 5º Para medicamentos dinamizados compostos deve ser demonstrada a racionalidade da associação proposta.

§ 6º Para medicamentos dinamizados que adotarem as indicações terapêuticas previstas nos anexos da Instrução Normativa nº 25, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações, desde que todos os insumos ativos estejam em potências compreendidas na faixa estabelecida no anexo I da Instrução Normativa nº 26, de 25 de julho de 2018, ou suas atualizações, é dispensada a apresentação do relatório de segurança e eficácia.

§ 7º As indicações terapêuticas de medicamentos dinamizados somente poderão se referir ao tratamento de doenças debilitantes graves se forem apresentados estudos não clínicos e clínicos que comprovem a sua segurança e eficácia.

§ 8º Os estudos a que se referem os §§ 3º e 7º deste art. 28 devem ser realizados com o próprio medicamento ou, no caso de existirem em documentação técnico-científica, estão sujeitos à avaliação individual, pela Anvisa, quanto à qualidade e à representatividade do estudo, devendo ser demonstrado que foram realizados com o mesmo insumo ativo ou a mesma associação de insumos ativos, a mesma via de administração, a mesma forma farmacêutica, a mesma indicação terapêutica e a mesma posologia do medicamento que se pretende registrar.

§ 9º Os estudos não clínicos a que se referem os §§ 3º e 7º deste art. 28 devem ser realizados seguindo, como parâmetro mínimo, a última versão publicada pela Anvisa do Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, considerando as especificidades dos medicamentos dinamizados.

§ 10 Os estudos clínicos a que se referem os §§ 3º e 7º deste art. 28 devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas Clínicas e com a Resolução - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

§ 11 Todos os estudos clínicos conduzidos em território nacional para fins de registro de medicamento devem ser submetidos à aprovação prévia da Anvisa, segundo a Resolução - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, ou suas atualizações.

Subseção IV

Do relatório do estudo de estabilidade

Art. 29. A empresa solicitante do registro deve apresentar relatórios de estudo de estabilidade acelerado concluído acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou de estudo de estabilidade de longa duração já concluído, de três lotes-piloto, todos de acordo com o Guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados, publicado pela Anvisa por meio da Instrução Normativa nº 4, de 11 de abril de 2007, ou suas atualizações.

Parágrafo único. No caso de existência de mais de um fabricante qualificado para o insumo ativo, deve ser apresentado relatório de estudo de estabilidade para 3 (três) lotes do medicamento produzidos com insumo ativo de cada um dos fabricantes qualificados, não sendo admitida, nesse caso, a adoção do conceito de formas farmacêuticas comparadas.

CAPÍTULO V

DO REGISTRO E NOTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS IMPORTADOS

Art. 30. Os fabricantes ou seus representantes que pretenderem comercializar medicamentos dinamizados produzidos em território estrangeiro, além de cumprir os requisitos desta Resolução referentes à fabricação nacional, devem apresentar:

I – autorização da empresa fabricante para o registro, a representação comercial e o uso da marca no Brasil, quando aplicável, ou justificativa da ausência desse documento;

II – métodos de análise, as especificações e os laudos de análise de controle da qualidade realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica e apresentação, para o produto acabado, a granel ou na embalagem primária; e

III – comprovação do registro do medicamento, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país de origem.

§ 1º Na impossibilidade de apresentação do documento solicitado no inciso III, deve ser apresentada comprovação de registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional e aprovado em ato próprio da Anvisa.

§ 2º Para registro ou notificação do medicamento, é requerido CBPF, válido, emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento dinamizado será fabricado, ou deve ser apresentada cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF.

§ 3º Para protocolo do pedido de registro, no caso de a Anvisa ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do protocolo de solicitação de inspeção sanitária à Anvisa, acompanhado de cópia do CBPF válido, por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país fabricante.

§ 4º A Anvisa poderá efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.

§ 5º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

§ 6º A falta do CBPF válido impedirá a aprovação da habilitação da empresa para a notificação.

§ 7º Para a notificação, não será necessária a apresentação, no ato da notificação do medicamento, da comprovação do atendimento aos requisitos previstos nos incisos de I a III do art. 30, sendo que todos os documentos devem estar disponíveis na empresa para apresentação à autoridade sanitária sempre que solicitado, inclusive durante inspeções.

Art. 31. Além dos documentos elencados no art. 30 desta Resolução, deve ser informada a fase de produção em que o medicamento será importado, por exemplo, como produto acabado, produto a granel ou produto semiacabado na embalagem primária.

Art. 32. O prazo de validade do produto importado a granel deve ser contado a partir da data de fabricação do produto no exterior e não da data de embalagem no Brasil, respeitando o prazo de validade registrado na Anvisa.

Art. 33. As informações contidas em rótulos, bulas e embalagens deve estar em idioma português.

Art. 34. Havendo necessidade de importar amostras, deve-se solicitar à Anvisa a autorização prévia para importação.

Art. 35. O disposto neste Capítulo não prejudica a aplicação das disposições constantes nas demais normas aplicáveis a produtos importados.

CAPÍTULO VI

DA RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS

Art. 36. A renovação de registro de medicamentos dinamizados deve ser peticionada com os seguintes documentos:

I – formulários de petição devidamente preenchidos, carimbados e assinados; e

II – comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III – comprovação, pela apresentação de notas fiscais, emitidas no País, de comercialização do medicamento, para cada apresentação, durante pelo menos o tempo correspondente aos dois terços finais do período de validade do registro expirado, que comprovem tal comercialização.

§ 1º Poderá ser apresentada uma declaração referente às apresentações não comercializadas para as quais a empresa tenha interesse em manter o registro, desde que pelo menos uma apresentação tenha sido comercializada.

§ 2º A apresentação pelo requerente de qualquer documento técnico não explicitamente solicitado nesta norma deve ser acompanhada de justificativa que demonstre a sua relevância para a análise técnica, caso contrário será desconsiderado na análise da petição.

Art. 37. No momento da renovação de registro, não poderão ser realizadas modificações no medicamento que caracterizem alterações pós-registro.

Art. 38. No momento da renovação de registro, não poderão ser inseridas na bula e nas rotulagens informações não aprovadas previamente pela Anvisa no registro ou em alterações pós-registro, sujeitando-se os infratores às medidas sanitárias cabíveis.

Parágrafo único. Se for necessário alterar bula ou rotulagem, tais alterações deverão ser solicitadas por meio de petição específica.

CAPÍTULO VII

DA ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS INDUSTRIALIZADOS

Art. 39. A rotulagem dos medicamentos dinamizados deve atender à Resolução - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, que estabelece regras para a rotulagem de medicamentos, ou suas atualizações, e ao disposto a seguir:

I – os medicamentos dinamizados notificados devem trazer, nos rótulos da embalagem secundária, a frase: "Medicamento dinamizado notificado junto à Anvisa conforme RDC nº 238/2018", em substituição à informação do número de registro;

II – os rótulos das embalagens primárias e secundárias de todos os medicamentos dinamizados industrializados devem conter o texto "MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO" ou "MEDICAMENTO ANTROPOSÓFICO" ou "MEDICAMENTO ANTI-HOMOTÓXICO", de acordo com a categoria em que se enquadrem, em caixa alta e tamanho mínimo de 30% (trinta por cento) do maior caractere do nome do medicamento; e

III – os rótulos das embalagens secundárias ou, na sua ausência, das embalagens primárias, de todos os medicamentos dinamizados industrializados devem conter, em local de destaque, em negrito e em tamanho de fonte legível, a seguinte frase: "As indicações terapêuticas deste medicamento foram definidas conforme dados publicados na literatura homeopática, antroposófica ou anti-homotóxica. Este medicamento não foi submetido a estudos clínicos para comprovação de eficácia."

Parágrafo único. O disposto no inciso III deste art. 39 não se aplica a medicamentos dinamizados industrializados registrados que tiverem comprovação de segurança e eficácia realizada por meio da apresentação de estudos não clínicos e clínicos.

CAPÍTULO VIII

DA BULA DE MEDICAMENTOS DINAMIZADOS INDUSTRIALIZADOS

Art. 40. Os medicamentos dinamizados industrializados devem adotar bula, que deve atender ao disposto na Resolução - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde, ou suas atualizações.

Art. 41. Os medicamentos dinamizados notificados devem adotar apenas a bula para o paciente, conforme modelo constante da Resolução - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009.

Art. 42. Na elaboração da bula devem ser observados, além do disposto nos art. 40 e 41 desta Resolução, os seguintes requisitos:

I – nos itens “Para que este medicamento é indicado?” e “Indicações”, a descrição da indicação terapêutica, dos sinais, sintomas e condições clínicas deve, para melhor compreensão do texto, ser redigida em linguagem acessível ao usuário, devendo ser observada a sinonímia entre o termo original, constante nas referências consultadas, e o seu equivalente em uso na clínica; e

II – nos itens “Como este medicamento funciona?” e “Características Farmacológicas”:

a) iniciar o texto com a seguinte frase, em negrito: “As indicações terapêuticas deste medicamento foram definidas conforme dados publicados na literatura homeopática, antroposófica ou anti-homotóxica. Este medicamento não foi submetido a estudos clínicos para comprovação de eficácia.”; e

b) descrever as ações esperadas para o medicamento de acordo com os conhecimentos da farmacologia e terapêutica homeopática, antroposófica ou homotoxicológica, conforme o caso.

Parágrafo único. O disposto na alínea a do inciso II deste art. 42 não se aplica a medicamentos dinamizados industrializados registrados que tiverem comprovação de segurança e eficácia realizada por meio da apresentação de estudos não clínicos e clínicos.

III – no item “Como devo usar esse medicamento?” e “Posologia e Modo de Usar”:

a) informar de forma clara e objetiva as instruções específicas relacionadas à administração do medicamento dinamizado, se houver;

b) para medicamentos isentos de prescrição, informar a duração do tratamento ou tempo médio esperado para a remissão dos sintomas, conforme o caso; e

c) inserir, em negrito, a seguinte advertência: “Mantenha sempre a dose e a frequência de uso indicadas pelo prescritor ou o modo de usar sugerido nesta bula. Não desaparecendo os sintomas em até __ dias, consulte um profissional de saúde”. No caso de aparecimento de sinais e sintomas de alerta que indiquem gravidade, procure avaliação médica com urgência.”

IV – no item Dizeres Legais, para medicamentos dinamizados notificados, deve ser incluída a frase “Medicamento dinamizado notificado junto à Anvisa conforme RDC nº 238/2018”, em substituição à informação do número de registro.

CAPÍTULO IX

DAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO

Art. 43. Este Capítulo classifica as mudanças pós-registro e estabelece os critérios, a documentação e os ensaios exigidos para cada tipo de mudança pós-registro e para o cancelamento de registro de medicamentos dinamizados registrados.

Seção I

Da classificação, protocolo e implementação das mudanças pós-registro

Art. 44. As mudanças pós-registro são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, podendo ser de implementação imediata, com ou sem protocolo individual, ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

§ 1º As mudanças classificadas como de implementação imediata por esta norma, que a empresa identifique com potencial impacto significativo na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, deverão ser peticionadas segundo o procedimento ordinário, com assunto pertinente, e aguardarão manifestação da Anvisa para a sua implementação.

§ 2º A empresa suspensa de protocolar segundo o procedimento simplificado, nos termos do art. 203 desta Resolução, deverá protocolar todas as mudanças pós-registro de sua titularidade de acordo com o procedimento ordinário.

Art. 45. A implementação das mudanças pós-registro classificadas como de implementação imediata deve ocorrer somente após a realização de todas as provas requeridas, que devem ser anexadas ao HMP ou à petição individual protocolada, conforme disposto neste Capítulo para cada caso.

§ 1º O disposto no *caput* deste art. 45 não se aplica ao caso de mudança paralela a outra que requeira aprovação prévia, hipótese em que a implementação das mudanças e o preenchimento do HMP deverá ser feito somente após a aprovação da Anvisa.

§ 2º A implementação imediata da alteração não impede a análise pela Anvisa, a qualquer tempo, da documentação exigida, podendo tais alterações serem anuídas, não anuídas, deferidas ou indeferidas.

§ 3º Em caso de indeferimento ou não anuência de alteração de implementação imediata, as condições anteriores à mudança deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da Anvisa.

Art. 46. As mudanças que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e manifestação favorável da Anvisa para serem implementadas.

§ 1º Após a aprovação a empresa terá até 180 (cento e oitenta) dias para implementação da modificação, exceto quando a decisão que aprovar a mudança estabelecer prazo diverso.

§ 2º Após a produção do primeiro lote com a mudança aprovada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente.

Seção II

Das mudanças múltiplas

Art. 47. Nos casos de mudanças múltiplas para uma mesma apresentação, potência e forma farmacêutica, a empresa poderá protocolar essas mudanças paralelamente ou concomitantemente, conforme disposto nesta Resolução.

Art. 48. Nos casos de mudanças múltiplas paralelas, a empresa deverá protocolar cada mudança individual apresentando documentação única que contemple todas as provas relativas a cada um dos assuntos de petição, suprimindo documentos repetidos.

§ 1º A descrição das mudanças paralelas e sua correlação devem constar na justificativa a que se refere o inciso III do art. 50 desta Resolução.

§ 2º O requerente deve apresentar a avaliação do efeito aditivo de mudanças individuais paralelas no que se refere ao potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento e apresentar provas adicionais, se necessário.

Art. 49. Nos casos de mudanças múltiplas concomitantes, o requerente deve protocolar o assunto referente à mudança principal e detalhar a mudança concomitante na justificativa.

Parágrafo único. Somente serão consideradas concomitantes as mudanças assim definidas por esta Resolução.

Seção III

Das disposições gerais referentes à documentação requerida para mudanças pós-registro

Art. 50. Para as mudanças pós-registro poderão ser exigidos os seguintes documentos:

I – formulários de petição devidamente preenchidos, carimbados e assinados;

II – comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária e respectiva Guia de Recolhimento da União - GRU, ou isenção, quando for o caso;

III – justificativa da mudança pós-registro solicitada, contemplando a descrição detalhada, o racional e conclusão da proposta, conforme modelo constante do Anexo I;

IV – declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada;

V – comprovação de Boas Práticas de Fabricação, para a linha de produção na qual o medicamento é fabricado;

VI - protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento;

VII – quadro comparativo "A" do anexo II desta Resolução;

VIII – quadro comparativo "B" do anexo II desta Resolução;

IX – quadro comparativo "C" do anexo II desta Resolução;

X – laudos de análise de controle de qualidade do medicamento referentes a 1 (um) lote industrial obtido na condição registrada e 1 (um) lote industrial obtido na condição proposta, destacando as alterações propostas e contendo avaliação crítica do seu impacto;

XI – relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote industrial do medicamento, obtido na condição proposta;

XII – relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e dos métodos analíticos de estabilidade do medicamento, caso sejam diferentes;

XIII – documento que comprove o cumprimento, pelo laboratório contratado, das boas práticas laboratoriais, quando a inclusão ou alteração não for para laboratório instalado em indústria farmacêutica ou documento que comprove o cumprimento das boas práticas de fabricação ou das boas práticas laboratoriais, quando a inclusão ou alteração for de laboratório internacional.

XIV – relatório sumário de validação de processo;

XV– resultados e discussão relativos ao teste de eficácia do sistema conservante e avaliação do sistema antioxidante, quando utilizados na formulação;

XVI – protocolo de validação de processo e, para medicamentos estéreis, relatório sumário da validação do processo de esterilização;

XVII – descrição das alterações realizadas no processo de produção em função da atualização de farmacopeia ou compêndio oficial;

XVIII – cópia do método de produção na edição vigente da farmacopeia ou compêndio oficial;

XIX – estudo de similaridade para os equipamentos envolvidos;

XX – comparação entre as especificações do insumo ativo registrado e proposto;

XXI – laudo de análise de controle de qualidade de 1 (um) lote do insumo ativo com a nova especificação proposta, emitido pelo fabricante do medicamento, contendo método, referências, especificações e resultados;

XXII – laudo de análise de 1 (um) lote do insumo ativo emitido pelo fabricante do insumo, contendo método, referências, especificações e resultados;

XXIII – cópia da farmacopeia ou compêndio oficial em que os métodos de análise e especificações estão descritos;

XXIV – documentação comprobatória sobre a procedência e rastreabilidade da droga empregada para obtenção do insumo ativo e avaliação da similaridade com a condição registrada;

XXV – informações do fabricante do insumo sobre o método de produção utilizado, bem como cópia da farmacopeia ou compêndio oficial em que está descrito;

XXVI – dados gerais do fabricante do insumo, com o endereço completo do local de fabricação do insumo ativo;

XXVII – relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou acompanhamento referente a 1 (um) lote industrial do medicamento, demonstrando que não é estável no prazo de validade registrado;

XXVIII – relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes do medicamento, sendo pelo menos 1 (um) lote industrial;

XXIX – justificativa para a nova apresentação, demonstrando que é condizente com a posologia e duração de tratamento aprovados;

XXX – comparação com a embalagem anterior, quando houver alteração de forma e dimensão da embalagem;

XXXI – código GTIN para as novas apresentações;

XXXII – especificações dos novos excipientes e laudo de análise de controle de qualidade desses excipientes, emitido pelo fabricante do medicamento, contendo método, especificações e resultados;

XXXIII – informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível;

XXXIV – caracterização da nova embalagem, abrangendo descrição, desenho detalhado, composição e especificações dos materiais componentes de cada parte da embalagem;

XXXV – especificações e laudo de análise de controle de qualidade do novo material de embalagem, emitido pelo fabricante do medicamento, com indicação das referências dos métodos analíticos empregados;

XXXVI – comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e seu conteúdo;

XXXVII – relatório de estudo de fotoestabilidade;

XXXVIII – comparação com dados da embalagem anterior, demonstrando a equivalência ou a superioridade da embalagem proposta em relação à capacidade protetora;

XXXIX – caracterização da embalagem secundária ou envoltório intermediário, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes da embalagem e especificações. Comparação com a embalagem anterior, quando aplicável;

XL – dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento;

XLI – descrição e desenho do acessório e comprovação de que é compatível e adequado para realizar a administração ou a medida com exatidão e precisão, de acordo com a posologia e comparação com o acessório anterior (se aplicável), quando se tratar de alteração ou inclusão de acessório;

XLII – justificativa para exclusão e comprovação de que o medicamento pode ser administrado com exatidão e precisão na ausência do dispositivo, quando se tratar de exclusão de acessório;

XLIII – declaração da empresa requerente de que mantém inalterados os processos de produção e controle da qualidade;

XLIV – discussão do racional da nova potência proposta para o medicamento, com cópia das referências que embasam a discussão;

XLV – comprovação de segurança e eficácia do medicamento na condição proposta, conforme subseção III, seção III, capítulo IV desta Resolução;

XLVI – texto de bula atualizado, considerando a mudança pós-registro proposta;

XLVII – documentação referente aos estudos clínicos e não-clínicos ou patogênese, que justifique a nova indicação terapêutica proposta, incluindo cópia das referências que embasam a solicitação;

XLVIII – método analítico proposto, contendo especificações e referências, e cópia das referências que o embasam;

XLIX – descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e a justificativa da exclusão do teste;

L – dados de avaliação de risco demonstrando que o teste a ser excluído não é significativo para a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, quando se tratar de exclusão de teste;

LI – descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos e a justificativa dos novos limites de especificação propostos;

LII – dados de avaliação de risco demonstrando que a ampliação do limite das especificações não impacta na qualidade, segurança e eficácia do medicamento;

LIII – método analítico registrado e proposto, contendo especificações e referências, e cópia das referências bibliográficas que o embasam;

LIV – avaliação das diferenças entre o método aprovado e o método proposto;

LV – dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado, quando se tratar de alteração de teste, mudança, inclusão ou alteração de método analítico;

LVI – especificações e laudo de análise de controle de qualidade do material de embalagem na condição proposta, emitido pelo fabricante do medicamento, com indicação das referências dos métodos analíticos empregados;

LVII – lista dos locais de embalagem primária, embalagem secundária ou de fabricação do medicamento, ou, ainda, dos fabricantes do insumo ativo que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico da empresa detentora do registro;

LVIII – declaração de não comercialização do medicamento.

§ 1º Para todas as mudanças pós-registro são requeridos os documentos constantes dos incisos I, II e III deste art. 50.

§ 2º A relação dos demais documentos a serem apresentados para cada tipo de mudança pós-registro está definida nas seções V a XXV deste Capítulo.

§ 3º A não apresentação de qualquer dos documentos requeridos para o tipo de mudança pós-registro pleiteada deve ser justificada tecnicamente.

§ 4º Se durante a análise técnica for verificada a necessidade de apresentação de algum documento técnico adicional, este será solicitado pela Anvisa ao requerente, por meio de exigência técnica.

§ 5º A apresentação pelo requerente de qualquer documento técnico não explicitamente solicitado nesta norma deve ser acompanhada de justificativa que demonstre a sua relevância para a análise da mudança, caso contrário será desconsiderado para análise da petição.

§ 6º O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação deverá ser atestado pela Anvisa por meio da emissão de CBPF, valendo-se das mesmas exigências e prerrogativas, relacionadas ao assunto, referentes ao registro de medicamentos dinamizados e dispostas nos Capítulos IV e V desta Resolução.

Art. 51. Nos casos em que for exigido relatório de estudo de estabilidade, poderá ser apresentado o estudo de estabilidade acelerado concluído acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento ou o estudo de estabilidade de longa duração concluído.

Art. 52. Nos casos em que for exigido protocolo ou relatório de estudo de estabilidade em andamento, os dados do estudo de estabilidade gerados após o peticionamento deverão ser incluídos no HMP, ainda que o estudo não esteja concluído.

Art. 53. Os resultados fora de especificação do estudo de estabilidade em andamento devem ser informados imediatamente à Anvisa, incluindo a avaliação da necessidade de aplicação de medidas corretivas e preventivas.

Parágrafo único. Após conclusão da investigação realizada pela empresa, a proposta de ação referente às medidas corretivas e preventivas indicadas no *caput* deste art. 53 deverá ser enviada à Anvisa.

Art. 54. O prazo de validade do medicamento será definido de acordo com os resultados dos estudos de estabilidade apresentados.

§ 1º Para petições que devem aguardar a manifestação favorável da Anvisa, se o estudo de estabilidade enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele registrado, este será reduzido independente do peticionamento da redução do prazo de validade.

§ 2º Para as petições de implementação imediata, se o estudo de estabilidade enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele registrado, a empresa deve peticionar a redução do prazo de validade.

Art. 55. Os formulários contidos nos Anexos I e II desta norma devem ser apresentados de acordo com os modelos propostos.

Art. 56. Para as mudanças pós-registro que necessitem de atualização de texto de bula e rotulagem, é responsabilidade do requerente protocolar a atualização, nos termos da RDC nº 47, de 2009, e da RDC nº 71, de 2009, ou suas atualizações.

Parágrafo único. Exceto quando solicitados nesta norma ou a critério da Anvisa, não será necessário anexar à documentação que instrui a petição de mudança pós-registro os novos modelos de bula e rotulagem.

Art. 57. Nos casos em que a mudança pós-registro se referir a mais de uma potência de uma mesma forma farmacêutica, a mudança deverá ser protocolada com documentação de produção referente à menor potência, desde que se trate de formas farmacêuticas comparadas.

Parágrafo único. Nos casos a que se refere o *caput* deste art. 57, deve ser apresentada justificativa baseada na comparação das características das formulações e do processo produtivo das diferentes potências.

Art. 58. Nos casos em que sejam propostos mais de um local de fabricação do medicamento, mais de um fabricante da droga ou insumo ativo, mais de um processo produtivo ou mais de uma forma de acondicionamento, entre outras alterações, devem ser apresentadas as provas requeridas contemplando todas as combinações possíveis entre as condições registradas e as alterações propostas.

Parágrafo único. A não apresentação das provas nas condições descritas no *caput* deste art. 58 deve ser fundamentada tecnicamente, com informações e histórico que justifiquem sua ausência.

Art. 59. Quando uma mudança pós-registro exigir documentos técnicos, como ordem de produção, estudos de estabilidade, laudos de controle de qualidade, entre outros, será verificada a validade do certificado de Boas Práticas de Fabricação da empresa fabricante do medicamento existente no momento da produção dos lotes, relatórios e respectivas análises que foram submetidos à Agência.

Parágrafo único. A avaliação das condições de Boas Práticas de Fabricação de que trata o *caput* deste art. 59 poderá resultar na validação ou invalidação dos documentos apresentados.

Art. 60. Exceto nos casos de mudanças múltiplas paralelas e mudanças múltiplas concomitantes expressamente previstas nesta Resolução, a alteração a ser realizada no medicamento dinamizado registrado deve ser exclusivamente aquela indicada no assunto de petição e detalhada na justificativa.

Parágrafo único. Quaisquer outras alterações no medicamento não relacionadas ao assunto da petição pós-registro não serão avaliadas pela Anvisa e sua implementação pode caracterizar infração sanitária.

Seção IV

Do histórico de mudanças do produto

Art. 61. O HMP deve estar atualizado e facilmente disponível na empresa para apresentação à autoridade sanitária quando requerido.

Art. 62. Todas as mudanças pós-registro devem ser registradas no HMP simultaneamente à data de sua implementação.

Art. 63. O HMP deve conter as seguintes informações:

I – todas as mudanças pós-registro, quer requeiram aprovação prévia da Anvisa quer sejam de implementação imediata, com ou sem protocolização;

II – a lista de lotes fabricados e comercializados no ano, destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro, incluindo data de fabricação, número e tamanho do lote (massa/volume e unidades farmacotécnicas);

III – as atualizações dos documentos para os quais, no momento do registro, tenham sido apresentados apenas os dados iniciais ou protocolos de estudo; e

IV – outras informações que não são mudanças pós-registro, mas são atualizações de informações apresentadas no registro.

§ 1º As informações relativas aos incisos II, III e IV deste art. 63 devem constar do campo informações suplementares do HMP.

§ 2º Caso o requerente considere relevante apresentar outras informações que não as elencadas neste art. 63, tais informações devem constar no campo informações suplementares do HMP.

Art. 64. O HMP deverá ser protocolado anualmente, no mês do aniversário do registro do medicamento, mesmo que não tenha havido nenhuma mudança pós-registro, contendo os dados referentes ao período de 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

§ 1º O HMP deve ser protocolado por meio do peticionamento eletrônico, modalidade de petição eletrônica, não devendo ser enviada a documentação impressa.

§ 2º A petição do HMP dispensa a apresentação dos Formulários de Petição.

Seção V

Das mudanças relacionadas ao local de uma ou mais etapas do processo produtivo do medicamento

Subseção I

Da alteração de razão social do fabricante

Art. 65. O disposto nesta Subseção aplica-se à mudança exclusiva da razão social do fabricante do medicamento dinamizado.

Art. 66. A petição de alteração da razão social do fabricante requer a apresentação do documento constante do inciso IV do art. 50 desta Resolução.

Art. 67. A alteração da razão social do fabricante pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Subseção II

Da alteração ou inclusão de local de embalagem secundária

Art. 68. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração ou inclusão de endereço da linha de embalagem secundária.

Art. 69. A petição de alteração ou inclusão de local de embalagem secundária requer a apresentação do documento constante do inciso V do art. 50 desta Resolução.

Art. 70. A alteração ou inclusão de local de embalagem secundária pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Subseção III

Da alteração ou inclusão de local de embalagem primária

Art. 71. O disposto nesta Subseção refere-se às mudanças relacionadas à alteração ou inclusão do local da linha de embalagem primária do medicamento, com ou sem alteração de endereço.

Parágrafo único. O disposto nesta Subseção não se aplica a medicamentos estéreis.

Art. 72. A petição de alteração ou inclusão do local da linha de embalagem primária requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos V e VI do art. 50 desta Resolução.

Art. 73. É permitida a inclusão ou alteração concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária.

Art. 74. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária, quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.

Art. 75. A alteração ou inclusão de local de embalagem primária pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Subseção IV

Da alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento

Art. 76. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração ou à inclusão de local de uma ou mais etapas ou da totalidade do processo de fabricação do medicamento.

§ 1º Para medicamentos dinamizados estéreis, a inclusão ou alteração de local de embalagem primária é considerada alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento.

§ 2º As substituições ou inclusões de local de embalagem secundária ou de local de embalagem primária, exceto para produtos estéreis, quando realizadas isoladamente, deverão seguir as subseções II e III desta Seção V.

§ 3º Não deverão ser peticionadas as alterações ou inclusões das etapas de aquisição de materiais, de pesagem, de rotulagem, de estocagem e de expedição do medicamento.

Art. 77. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos V, VIII, X, XI e XII do art. 50 desta Resolução

§ 1º Devem ser incluídos no HMP, relatórios de estudos de estabilidade de longa duração de 3 (três) lotes do medicamento, que devem ser o lote apresentado nesta petição e os 2 (dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.

§ 2º Quando a alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento não resultar em mudança no processo de produção e nos equipamentos, ou resultar em mudança menor de produção

ou em mudança menor de equipamento, o relatório de estudo de estabilidade poderá ser substituído pelo protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3 (três) lotes industriais iniciais.

§ 3º Quando a alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento não resultar em mudança no processo de produção e controle de qualidade do medicamento, os documentos constantes do inciso VIII e XII do art. 50 desta Resolução devem ser substituídos pelo documento constante do inciso XLIII do mesmo artigo.

Art. 78. São permitidas, concomitantemente, a alteração do processo de produção, a alteração dos equipamentos, a inclusão ou alteração de local de controle de qualidade.

Art. 79. O pedido de alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Subseção V

Da inclusão ou alteração de local de controle de qualidade

Art. 80 O disposto nesta Subseção refere-se à inclusão ou alteração de local da realização de um ou mais testes de controle de qualidade, com ou sem alteração de endereço, para fins de liberação do lote ou estudos de estabilidade do medicamento mantendo-se inalterados o teste, os limites de especificação e o método de análise.

Art. 81. A petição de alteração ou inclusão de local de controle de qualidade requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos X, XII e XIII do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Quando a inclusão ou alteração for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, esta deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa.

Art. 82. A alteração ou inclusão de local de controle de qualidade pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Seção VI

Das mudanças relacionadas ao processo de produção

Art. 83. São consideradas mudanças no processo de produção as alterações em etapas ou na totalidade do processo de produção do medicamento.

§ 1º É vedada qualquer alteração entre métodos de preparação do medicamento dinamizado.

§ 2º É vedada a alteração da escala de dinamização dos insumos ativos.

Subseção I

Das mudanças menores de produção

Art. 84. São consideradas mudanças menores de produção as alterações em parâmetros e etapas não críticos do processo, definidos pela validação do processo produtivo.

Art. 85. A petição de mudança menor de produção requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VI, VIII, X, XIV e XV do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Para a elaboração do relatório sumário de validação de processo, no mínimo 3 (três) lotes em escala industrial devem ter sido validados prospectivamente com êxito na condição proposta.

Art. 86 A mudança menor de produção pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção II

Das mudanças maiores de produção

Art. 87. São consideradas mudanças maiores do processo de produção as alterações em parâmetros e etapas críticos do processo, definidos pela validação do processo produtivo.

Parágrafo único. Independentemente dos resultados de validação do processo, são consideradas mudanças maiores de produção a alteração do ponto de partida para obtenção do insumo ativo, a alteração no processo de dinamização e, para medicamentos estéreis, a alteração no processo de esterilização ou de embalagem primária.

Art. 88. A petição de mudança maior de produção requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VIII, X, XI, XV e XVI do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3 (três) lotes do medicamento, que devem ser o lote apresentado nesta petição e os 2 (dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.

Art. 89. O pedido de mudança maior de produção deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Subseção III

Da adequação do processo de produção em decorrência de atualização de farmacopeia ou compêndio oficial

Art. 90. Trata-se da adequação do processo produtivo do medicamento em decorrência da atualização, pela farmacopeia ou outro compêndio oficial, do método de produção aprovado para o medicamento.

Art. 91. A adequação do processo de produção em decorrência de atualização de farmacopeia ou compêndio oficial requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VIII, XVII e XVIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 92. A adequação do processo de produção em decorrência de atualização de farmacopeia ou compêndio oficial pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Seção VII

Das mudanças relacionadas aos equipamentos

Subseção I

Da alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária

Art. 93. O disposto nesta Subseção não se aplica a medicamentos estéreis.

Art. 94. A petição de alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VI e VIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 95. A alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção II

Da mudança menor de equipamentos

Art. 96. São consideradas mudanças menores de equipamentos a alteração, a inclusão ou a exclusão de equipamento que não sejam classificadas como maiores nos termos do art. 100 desta Resolução.

Art. 97. A mudança menor de equipamento requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VI, VIII, X e XIX do art. 50 desta Resolução.

Art. 98. É permitida, concomitantemente, a alteração da capacidade, a automatização do equipamento, ou a mudança menor de produção em função da alteração de equipamento.

Art. 99. A mudança menor de equipamento pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção III

Da mudança maior de equipamentos

Art. 100. São consideradas mudanças maiores de equipamentos a alteração, a inclusão ou a exclusão de equipamento utilizado para a dinamização e, para medicamentos estéreis, de qualquer equipamento relacionado às etapas de esterilização ou embalagem primária.

Art. 101. A mudança maior de equipamento requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VIII, X, XI do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3 (três) lotes do medicamento, que devem ser o lote apresentado nesta petição e os 2 (dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.

Art. 102. É permitida, concomitantemente, a mudança menor de produção em função da alteração de equipamento.

Art. 103. O pedido de mudança maior de equipamento deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção VII

Das mudanças relacionadas ao tamanho de lote

Subseção I

Da inclusão menor de tamanho de lote

Art. 104. O disposto nesta Subseção refere-se ao aumento ou redução do tamanho de lote para todas as formas farmacêuticas não estéreis e ao aumento em até 10 (dez) vezes do tamanho do lote de referência registrado para formas farmacêuticas estéreis.

Art. 105. A inclusão menor de tamanho de lote requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VI, VIII, IX e X do art. 50 desta Resolução.

Art. 106. A inclusão menor de tamanho de lote pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção II

Da inclusão maior de tamanho de lote

Art. 107. O disposto nesta Subseção refere-se ao aumento superior a 10 (dez) vezes o tamanho do lote de referência registrado para formas farmacêuticas estéreis.

Art. 108. A inclusão maior de tamanho de lote requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VIII, IX, X e XI do art. 50 desta Resolução.

Art. 109. O pedido de inclusão maior de tamanho de lote deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção VIII

Das mudanças relacionadas ao insumo ativo

Subseção I

Da alteração da especificação do insumo ativo

Art. 110. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração de especificação do insumo ativo, com ou sem alteração de fabricante.

Art. 111. A alteração de especificação do insumo ativo requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos X, XI, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV e XXVI do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Quando se tratar de forma farmacêutica comparada, o documento constante do inciso XI do art. 50 somente será exigido caso o estudo de estabilidade utilizado para comprovação do prazo de validade tenha sido realizado com o medicamento para o qual se pleiteia a mudança pós-registro.

Art. 112. O pedido de alteração de especificação do insumo ativo deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Subseção II

Da inclusão ou alteração do fabricante do insumo ativo

Art. 113. O disposto nesta Subseção refere-se à inclusão ou alteração do fabricante do insumo ativo do medicamento dinamizado registrado, quando mantidas todas as especificações aprovadas do insumo ativo.

Parágrafo único. A alteração da razão social do fabricante do insumo ativo não é considerada alteração de fabricante, devendo constar como informação suplementar no HMP do medicamento.

Art. 114. A inclusão ou alteração do fabricante do insumo ativo requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos X, XI, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV e XXVI do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Quando se tratar de forma farmacêutica comparada, o documento constante do inciso XI do art. 50 somente será exigido caso o estudo de estabilidade utilizado para comprovação do prazo de validade tenha sido realizado com o medicamento para o qual se pleiteia a mudança pós-registro.

Art. 115. O pedido de inclusão ou alteração do fabricante do insumo ativo deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção IX

Das mudanças relacionadas aos excipientes

Subseção I

Da alteração menor de excipiente

Art. 116. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração qualitativa ou quantitativa de um excipiente farmacopeico por outro excipiente farmacopeico, desde que desempenhem a mesma função na formulação e às alterações no tamanho e composição dos glóbulos, desde que dentro dos limites farmacopeicos.

Parágrafo único. O disposto nesta Subseção não se aplica a medicamentos estéreis.

Art. 117. A alteração menor de excipiente requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VI, VII, VIII, X, XII, XXXII e XXXIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 118. A alteração menor de excipiente pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Subseção II

Da alteração maior de excipiente

Art. 119. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração qualitativa ou quantitativa de quaisquer excipientes em formas farmacêuticas estéreis e, para todas as formas farmacêuticas, à inclusão de excipiente cujo uso em medicamentos dinamizados não esteja previsto nas farmacopeias e compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.

Art. 120. A alteração maior de excipiente requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VII, VIII, X, XI, XII, XXXII e XXXIII do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3 (três) lotes do medicamento, que devem ser o lote apresentado nesta petição e os 2 (dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.

Art. 121. O pedido de alteração maior de excipiente deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção X

Das mudanças relacionadas ao prazo de validade

Subseção I

Da redução do prazo de validade

Art. 122. O disposto nesta Subseção refere-se à redução do prazo de validade do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.

Art. 123 A redução do prazo de validade do medicamento dinamizado requer a apresentação do documento constante do inciso XXVII do art. 50 desta Resolução.

Art. 124. Quando se tratar de formas farmacêuticas comparadas, a redução do prazo de validade deve ser peticionada para todos os medicamentos que utilizaram o estudo de estabilidade para comprovação do prazo de validade.

Art. 125. A redução do prazo de validade do medicamento dinamizado pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Subseção II

Da ampliação do prazo de validade

Art. 126. O disposto nesta Subseção refere-se à ampliação do prazo de validade do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.

Art. 127. A ampliação do prazo de validade do medicamento dinamizado requer a apresentação do documento constante do inciso XXVIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 128. O pedido de ampliação do prazo de validade do medicamento dinamizado deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Subseção III

Da alteração dos cuidados de conservação

Art. 129. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração dos cuidados de conservação do produto acabado e do produto após aberto ou preparado.

Art. 130. A alteração dos cuidados de conservação requer a apresentação do documento constante do inciso XXVIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 131. É permitida, concomitantemente, a alteração do prazo de validade do medicamento em função da alteração dos cuidados de conservação.

Art. 132. O pedido de alteração dos cuidados de conservação do medicamento dinamizado deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XI

Da inclusão de nova apresentação

Art. 133. O disposto nesta Seção refere-se à inclusão de nova apresentação de medicamento dinamizado registrado, com diferente volume ou peso ou número de unidades farmacotécnicas, mantendo-se o tipo e composição do material de embalagem registrado.

Art. 134. A inclusão de nova apresentação requer o envio dos documentos constantes dos incisos XI, XXIX, XXX e XXXI do art. 50 desta Resolução.

Art. 135. O pedido de inclusão de nova apresentação deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XI

Da inclusão de novo acondicionamento

Art. 136. O disposto nesta Seção refere-se à inclusão de novo acondicionamento com mudança qualitativa do material de embalagem primária ou mudança do tipo de embalagem primária em relação aos acondicionamentos registrados.

Art. 137. A inclusão de novo acondicionamento requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VIII, XI, XXXI, XXXIV, XXXV, XXXVI e XXXVII do art. 50 desta Resolução.

Parágrafo único. Deve ser incluído no HMP, relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 3 (três) lotes do medicamento, que devem ser o lote apresentado nesta petição e os 2 (dois) primeiros lotes industriais produzidos após a aprovação e implementação da mudança.

Art. 138. O pedido de inclusão de novo acondicionamento deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XII

Da alteração de especificação de embalagem primária para condição equivalente ou mais protetora

Art. 139. O disposto nesta Seção refere-se à alteração de especificação de embalagem primária, mantendo-se a mesma composição do material de embalagem primária registrado para a forma farmacêutica, à alteração do formato da embalagem primária ou à alteração quantitativa da composição da embalagem primária, sendo que, em todos os casos, desde que para condição equivalente ou mais protetora.

Art. 140. A alteração de especificação de embalagem primária para condição mais protetora requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos VI, XXXIV, XXXV e XXXVIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 141. A alteração de especificação de embalagem primária para condição mais protetora pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Seção XIII

Da mudança de embalagem secundária ou envoltório intermediário

Art. 142. O disposto nesta Seção refere-se à alteração, à inclusão ou à exclusão de embalagem secundária ou envoltório intermediário de um medicamento registrado.

Art. 143. A mudança de embalagem secundária ou envoltório intermediário requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XI, XXXIV e XL do art. 50 desta Resolução.

§ 1º Se a mudança de embalagem secundária ou envoltório intermediário implicar em possível alteração na estabilidade do medicamento, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XI do art. 50 desta Resolução.

§ 2º Se a mudança de embalagem secundária ou envoltório intermediário implicar em alteração na rotulagem, também deve ser enviado layout dos novos rótulos.

Art. 144. O pedido de mudança de embalagem secundária ou envoltório intermediário deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XIV

Da mudança de acessório

Art. 145. O disposto nesta Seção refere-se à alteração, à inclusão ou à exclusão de acessório ao medicamento registrado.

Art. 146. A mudança de acessório requer a apresentação do documento constante do inciso XLI ou do inciso XLII do art. 50 desta Resolução, conforme o caso.

Art. 147. O pedido de mudança de acessório deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XV

Da inclusão de nova potência

Art. 148. O disposto nesta Seção refere-se à inclusão de nova potência de um produto já registrado na mesma forma farmacêutica e indicação terapêutica, mantendo-se inalterados o processo de produção e controle de qualidade.

Art. 149. A inclusão de nova potência requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos X, XI, XLIII e XLIV do art. 50 desta Resolução.

Art. 150. O pedido de inclusão de nova potência deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XVI

Da alteração de posologia

Art. 151. O disposto nesta Seção refere-se à alteração de posologia para um medicamento dinamizado registrado na mesma potência, forma farmacêutica, indicação terapêutica e população-alvo.

Art. 152. A alteração de posologia requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XLV e XLVI do art. 50 desta Resolução.

Art. 153. O pedido de alteração de posologia deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XVII

Da ampliação de uso

Art. 154. O disposto nesta Seção refere-se ao aumento da população-alvo para um medicamento registrado, mantendo-se a indicação terapêutica.

Art. 155. A ampliação de uso requer a apresentação dos documentos XLV e XLVI do art. 50 desta Resolução.

Art. 156. O pedido de ampliação de uso deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XVIII

Da inclusão de nova via de administração

Art. 157. O disposto nesta Seção refere-se à inclusão de nova via de administração para um medicamento registrado na mesma forma farmacêutica, mesma potência e mesma indicação terapêutica.

Art. 158. A inclusão de nova via de administração requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XLV e XLVI do art. 50 desta Resolução.

Art. 159. O pedido de inclusão de nova via de administração deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XIX

Da inclusão de indicação terapêutica prevista em literatura

Art. 160. O disposto nesta Seção refere-se à inclusão de indicação terapêutica prevista em literatura para um medicamento registrado na mesma forma farmacêutica e mesma potência.

Art. 161. A inclusão de indicação terapêutica prevista em literatura requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XLV e XLVI do art. 50 desta Resolução.

Art. 162. O pedido de inclusão de indicação terapêutica prevista em literatura deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XX

Da inclusão de indicação terapêutica não prevista em literatura

Art. 163. O disposto nesta Seção refere-se à inclusão de indicação terapêutica não prevista em literatura para um medicamento registrado na mesma forma farmacêutica e mesma potência.

Art. 164. A inclusão de indicação terapêutica não prevista em literatura requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XLVI e XLVII do art. 50 desta Resolução.

Art. 165. O pedido de inclusão de indicação terapêutica não prevista em literatura deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XXI

Das mudanças relacionadas ao controle de qualidade

Subseção I

Da inclusão de um novo teste de controle de qualidade

Art. 166. O disposto nesta Subseção refere-se à inclusão de um novo teste de controle de qualidade dos insumos ativos, dos excipientes ou do produto acabado, mesmo quando a inclusão for decorrente de atualização de farmacopeia ou compêndio oficial.

Art. 167. A inclusão de um novo teste de controle de qualidade requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XII e XLVIII do art. 50 desta Resolução.

§ 1º Caso a inclusão seja relacionada ao produto acabado, também deve ser apresentado o documento constante do inciso X do art. 50 desta Resolução.

§ 2º Caso a inclusão seja relacionada a insumo ativo, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXI do art. 50 desta Resolução.

§ 3º Caso a inclusão seja relacionada a excipiente, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXXII do art. 50 desta Resolução.

Art. 168. A inclusão de um novo teste de controle de qualidade pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção II

Da exclusão de teste de controle de qualidade obsoleto

Art. 169. O disposto nesta Subseção refere-se à exclusão de teste de controle de qualidade dos insumos ativos, dos excipientes ou do produto acabado, decorrente de obsolescência.

Art. 170. A exclusão de teste de controle de qualidade obsoleto requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XLIX e L do art. 50 desta Resolução.

Art. 171. O pedido de exclusão de teste de controle de qualidade obsoleto deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Subseção III

Do estreitamento dos limites de especificação

Art. 172. O disposto nesta Subseção refere-se ao estreitamento dos limites de especificação de controle de qualidade dos insumos ativos, dos excipientes ou do produto acabado, dentro da faixa dos limites atualmente aprovados, mantendo-se o mesmo método analítico.

Art. 173. O estreitamento dos limites de especificação requer a apresentação do documento constante do inciso LI do art. 50 desta Resolução.

§ 1º Caso a mudança seja relacionada ao produto acabado, também deve ser apresentado o documento constante do inciso X do art. 50 desta Resolução.

§ 2º Caso a mudança seja relacionada a insumo ativo, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXI do art. 50 desta Resolução.

§ 3º Caso a mudança seja relacionada a excipiente, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXXII do art. 50 desta Resolução.

Art. 174. O estreitamento dos limites de especificação pode ser implementado imediatamente e deve ser anotado no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção IV

Da ampliação dos limites de especificação

Art. 175. O disposto nesta Subseção refere-se à ampliação dos limites de especificação de controle de qualidade dos insumos ativos, excipientes ou produto acabado, mantendo-se o mesmo método analítico.

Art. 176. A ampliação dos limites de especificação requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos LI e LII do art. 50 desta Resolução.

§ 1º Caso a mudança seja relacionada ao produto acabado, também deve ser apresentado o documento constante do inciso X do art. 50 desta Resolução.

§ 2º Caso a mudança seja relacionada a insumo ativo, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXI do art. 50 desta Resolução.

§ 3º Caso a mudança seja relacionada a excipiente, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXXII do art. 50 desta Resolução.

Art. 177. O pedido de ampliação dos limites de especificação deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Subseção V

Da adequação de método analítico decorrente da atualização de farmacopeia ou compêndio oficial

Art. 178. O disposto nesta Subseção refere-se à adequação de método analítico de controle de qualidade dos insumos ativos, dos excipientes ou do produto acabado decorrente de atualização do método analítico aprovado na farmacopeia ou compêndio oficial em que está descrito.

Art. 179. A adequação de método analítico decorrente da atualização de farmacopeia ou compêndio oficial requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XII, LIII e LIV do art. 50 desta Resolução.

§ 1º Caso a mudança seja relacionada ao produto acabado, também deve ser apresentado o documento constante do inciso X do art. 50 desta Resolução.

§ 2º Caso a mudança seja relacionada a insumo ativo, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXI do art. 50 desta Resolução.

§ 3º Caso a mudança seja relacionada a excipiente, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXXII do art. 50 desta Resolução.

Art. 180. A adequação de método analítico decorrente da atualização de farmacopeia ou compêndio oficial pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção VI

Da mudança de método analítico

Art. 181. O disposto nesta Subseção refere-se à inclusão ou à alteração de método analítico aprovado para o controle de qualidade dos insumos ativos, dos excipientes ou produto acabado para método analítico constante de outra farmacopeia ou compêndio oficial ou para método analítico de desenvolvimento próprio.

Art. 182. A mudança de método analítico requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos XII, LIII, LIV e LV do art. 50 desta Resolução.

§ 1º Caso a mudança seja relacionada ao produto acabado, também deve ser apresentado o documento constante do inciso X do art. 50 desta Resolução.

§ 2º Caso a mudança seja relacionada a insumo ativo, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXI do art. 50 desta Resolução.

§ 3º Caso a mudança seja relacionada a excipiente, também deve ser apresentado o documento constante do inciso XXXII do art. 50 desta Resolução.

Art. 183. O pedido de mudança de método analítico deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa, exceto quando a mudança se referir a excipientes, caso em que pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Subseção VII

Da mudança no controle de qualidade da embalagem

Art. 184. O disposto nesta Subseção refere-se à alteração dos testes, limites de especificações e métodos de controle de qualidade das embalagens.

Art. 185. A mudança no controle de qualidade da embalagem requer a apresentação dos documentos constantes dos incisos LI, LIII, LIV, LV do art. 50 desta Resolução.

Art. 186. A mudança no controle de qualidade da embalagem pode ser implementada imediatamente e deve ser anotada no HMP, anexando-se a ele a documentação técnica exigida.

Seção XXII

Da exclusão de fabricante do insumo ativo, de local de embalagem primária, de local de embalagem secundária ou de local de fabricação do medicamento

Art. 187. A exclusão de fabricante do insumo ativo, de local de embalagem primária, de local de embalagem secundária ou de local de fabricação do medicamento requer a apresentação do documento constante do inciso LVII do art. 50 desta Resolução.

Art. 188. A exclusão de fabricante do insumo ativo, de local de embalagem primária, de local de embalagem secundária ou de local de fabricação do medicamento pode ser implementada imediatamente após a data de protocolização da petição.

Seção XXIII

Da alteração de nome do medicamento

Art. 189. O disposto nesta Seção refere-se à alteração de nome do medicamento, desde que não tenha sido comercializado.

Art. 190. A alteração de nome do medicamento requer a apresentação do documento constante do inciso LVIII do art. 50 desta Resolução.

Art. 191. O pedido de alteração de nome do medicamento deve ser protocolado e só pode ser implementado após aprovação da Anvisa.

Seção XXIV

Do cancelamento de registro de apresentação do medicamento

Art. 192. O disposto nesta Seção refere-se ao cancelamento de registro de uma ou mais apresentações do medicamento.

Art. 193. O pedido de cancelamento de registro de apresentação do medicamento deve ser protocolado e terá efeitos após aprovação da Anvisa.

Seção XXV

Do cancelamento de registro do medicamento

Art. 194. O disposto nesta Seção refere-se ao cancelamento de registro de todas as apresentações do medicamento.

Art. 195. O pedido de cancelamento de registro do medicamento deve ser protocolado e terá efeitos após aprovação da Anvisa.

CAPÍTULO X

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 196. Os detentores de registro de medicamentos dinamizados que, nos termos desta Resolução, passarem a se enquadrar como medicamentos dinamizados notificados, deverão proceder à adequação, obrigatoriamente, até a primeira renovação de registro após o início da vigência desta Resolução.

§ 1º Para a adequação, a empresa deve peticionar o cancelamento do registro do medicamento e, quando publicado o cancelamento, proceder à notificação, conforme este regulamento técnico.

§ 2º O registro dos medicamentos de que trata o *caput* deste art. 196 não será renovado e será realizado o cancelamento do registro daqueles que não se adequarem.

§ 3º O prazo para a realização da avaliação de micotoxinas e determinação de resíduos de agrotóxicos e afins será de até 3 (três) anos, contados a partir do início da vigência desta Resolução.

§ 4º Para os medicamentos que, decorrido o prazo indicado no § 3º deste art. 196, ainda tiverem registro válido, a avaliação de micotoxinas e determinação de resíduos de agrotóxicos e afins devem ser incluídos pela empresa nas análises de controle de qualidade, devendo ser apresentados obrigatoriamente quando da notificação a que se refere o *caput* deste art. 196.

§ 5º Nos casos previstos no *caput* deste art. 196, desde que nenhuma alteração seja realizada na condição registrada, a notificação inicial do medicamento poderá ser realizada mediante a apresentação de estudo de acompanhamento de 1 (um) lote do medicamento, conduzido no último período de validade do registro, acompanhado do protocolo de estudo de estabilidade de 3 (três) novos lotes do medicamento.

Art. 197. Os medicamentos dinamizados notificados conforme os critérios definidos pela Resolução - RDC nº 26, de 30 de março de 2007, que dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos poderão ser comercializados até a data de vencimento da notificação e, após, deverão se adequar a este regulamento.

§ 1º A adequação referida no *caput* deste art. 197 pode ser feita antes da data de vencimento da notificação, a critério da empresa, que deve cancelar a notificação existente e realizar nova notificação, conforme este regulamento técnico.

§ 2º O prazo para a realização da avaliação de micotoxinas e determinação de resíduos de agrotóxicos e afins será de até 3 (três) anos, contados a partir do início da vigência desta Resolução.

§ 3º Para os medicamentos que, decorrido o prazo indicado no § 2º deste art. 197, ainda tiverem notificação válida, a avaliação de micotoxinas e determinação de resíduos de agrotóxicos e afins devem ser incluídos pela empresa nas análises de controle de qualidade.

Art. 198. As petições já protocoladas na Anvisa para registro de medicamentos dinamizados que não tiveram decisão publicada e que se enquadrem na notificação serão encerradas, podendo a empresa interessada proceder imediatamente à notificação do medicamento.

Art. 199. Os medicamentos registrados que, nos termos desta Resolução, assim permanecerem, deverão proceder às adequações necessárias por meio do peticionamento de código de assunto específico.

§ 1º Alterações relacionadas a controle de qualidade, incluindo a avaliação de micotoxinas e resíduos de agrotóxicos e afins, devem ser peticionadas em até 3 (três) anos, contados a partir do início da vigência desta Resolução.

§ 2º Alterações que não envolvam controle de qualidade, tais como alteração na restrição de venda, devem ser peticionadas em até 6 (seis) meses, contados a partir do início da vigência desta Resolução.

Art. 200. Para todos os medicamentos dinamizados atualmente registrados ou notificados, deverá ser incluída na rotulagem, conforme inciso III do art. 39 desta Resolução, e na bula, conforme alínea a do inciso II do art. 42 desta Resolução, a frase relativa às indicações terapêuticas, no prazo de 180 dias contados a partir do início da vigência desta Resolução.

§ 1º Para medicamentos registrados, as inclusões de que trata o *caput* deste art. 200 devem ser realizadas por meio de notificação de alteração de texto de bula e de rotulagem.

§ 2º Para medicamentos notificados, as inclusões de que trata o *caput* deste art. 200 devem ser realizadas pela empresa no prazo indicado e os novos modelos de bula e rotulagem devem ser submetidos eletronicamente à Anvisa quando da renovação da notificação do medicamento.

Art. 201. As petições de registro protocoladas antes da data de vigência desta Resolução, cujos produtos permanecerem passíveis de registro serão analisadas conforme esta Resolução.

Art. 202. As petições pós-registro contempladas no escopo deste regulamento protocoladas antes da data de vigência desta Resolução, incluindo as que se encontram em análise, serão analisadas conforme as Resoluções vigentes à época do protocolo.

Parágrafo único. Para as petições que passaram a ser classificadas como de implementação imediata por esse regulamento, as empresas poderão solicitar a desistência da petição e seguir o disposto neste regulamento.

Art. 203. Quando for constatada irregularidade nas petições de implementação imediata, a empresa poderá ser suspensa da realização do procedimento simplificado de mudanças pós-registro.

§ 1º Considera-se irregularidade a ausência das provas requeridas ou com prova reprovada para a mudança na data de implementação.

§ 2º A empresa suspensa do procedimento simplificado fica impedida por 1 (um) ano, a partir da data de publicação da decisão de suspensão, de implementar modificações pós-registro sem a autorização prévia da Anvisa, para qualquer medicamento de sua titularidade.

Art. 204. Quando a petição de renovação de registro estiver em fase recursal, não será aplicável o procedimento simplificado para as petições pós-registro do processo correspondente.

Art. 205. Caso a mudança pós-registro a ser realizada no medicamento dinamizado não se enquadre em nenhuma classificação disposta nesta Resolução, caberá à Anvisa, mediante solicitação do requerente, estabelecer o assunto a ser peticionado, a documentação, os ensaios e outras provas que devem ser apresentadas pelo requerente para avaliação técnica.

§ 1º Caso o assunto a ser peticionado requeira protocolo, o pedido de mudança deve ser protocolado nos termos desta Resolução.

§ 2º Caso o assunto a ser peticionado não requeira protocolo, a mudança deve ser anotada no HMP, juntando-se a ele a documentação técnica requerida.

Art. 206. As obrigações referentes à farmacovigilância a que ficam sujeitos os detentores de registro e notificação de medicamentos dinamizados são tratadas em regulamento específico da área de farmacovigilância.

Art. 207 O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 208. Os efeitos do § 2º do art. 203 passarão a vigorar no prazo de 360 (trezentos e sessenta dias) dias, contados a partir da vigência desta Resolução.

Art. 209. Fica revogada a Resolução - RDC nº 26, de 30 de março de 2007.

Art. 210. Esta Resolução entra em vigor no prazo de 60 (sessenta) dias, a partir da data de sua publicação.

FERNANDO MENDES GARCIA NETO

ANEXO I

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Conclusão ³

<p>Declaro que nenhuma mudança, além da acima descrita, será realizada.</p> <p>Declaro, ainda, que as informações constantes no texto de bula e rotulagem serão alteradas de acordo com a solicitação acima descrita, sendo que, para petições que não sejam de implementação imediata, tal atualização ocorrerá somente após a aprovação desta Anvisa.</p> <p>Na condição de responsável técnico, de responsável pela garantia da qualidade e de responsável por assuntos regulatórios da empresa XXXXXX, atesto a veracidade das informações prestadas.</p>
<p>Assinaturas:</p> <p>Responsável Técnico:</p> <p>Responsável pela Garantia da Qualidade:</p> <p>Responsável por Assuntos Regulatórios:</p>

1. Descrição detalhada da mudança pós-registro pleiteada pelo requerente.
2. Motivação da alteração proposta pela empresa, incluindo os argumentos técnicos para a realização da alteração. Se pertinente, a empresa deverá anexar à justificativa, a documentação comprobatória da motivação.
3. Descrição detalhada dos documentos apresentados, incluindo todo o racional dos requisitos técnicos e sanitários e a avaliação referente ao cumprimento satisfatório de cada requisito previsto para a aprovação da mudança pós-registro, que permitiriam sua aprovação.

ANEXO II

QUADROS COMPARATIVOS

QUADRO A

Quadro A - Comparativo de fórmulas	
Forma Farmacêutica	
Potência	

Substância	Código DCB, DCI ou CAS	Função	Fórmula anterior		Fórmula proposta		Diferença percentual
			Concentração (mg)	% na fórmula	Concentração (mg)	% na fórmula	
			Peso médio =		Peso médio =		Σ das alterações em % =

QUADRO B

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

1. Descrever o processo na forma de tópicos, numerando cada uma das etapas e destacando as diferenças entre os processos. Informar em qual farmacopeia ou compêndio oficial o método de produção está descrito.

2. De acordo com a numeração da descrição do processo produtivo, 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

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