

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 65, DE 20 DE AGOSTO DE 2020
(Publicada no DOU nº 165, de 27 de agosto de 2020)

Regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos.

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 n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 18 de agosto de 2020, resolve:

Art. 1º A presente Instrução Normativa (IN) regulamenta as alterações pós-registro, e cancelamento de registro dos produtos biológicos registrados na Anvisa, abrangidos pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 413, de 20 de agosto de 2020 e suas atualizações, com relação a:

I - classificação das alterações pós-registro; e

II - condições e documentos técnicos requeridos para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro. Art. 2º Para efeito desta IN são adotadas as seguintes definições:

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

II - agrupamento (*bracketing*): desenho do programa de estabilidade no qual amostras dos extremos de certos fatores são testadas, assumindo que a estabilidade de qualquer apresentação intermediária é representada pelos extremos testados;

III - alteração pós-registro: mudança no registro de um produto já concedido pela Anvisa, realizada pelo seu detentor, que inclui, entre outras, composição, processo de fabricação, controles de qualidade, métodos analíticos, equipamentos, instalações ou informações de bula e/ou rotulagem;

IV - alteração maior de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem grande potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

V - alteração moderada de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem moderado potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

VI - alteração menor de qualidade: alteração na composição do produto, processo de fabricação, controles de qualidade, instalações ou equipamentos que tem pequeno potencial para causar impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto;

VII - alteração de eficácia e segurança: alteração que tem impacto sobre o uso clínico do produto em relação à segurança, eficácia, posologia e/ou administração;

VIII - alteração de texto de bula: alteração no texto de bula que tem o potencial de melhorar o gerenciamento de risco do uso do medicamento pela população atualmente aprovada;

IX- atributo crítico de qualidade: propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica selecionada por sua capacidade de indicar a consistência da qualidade do produto dentro de um limite, faixa ou distribuição apropriados para garantir a qualidade desejada;

X - Banco de Células Mestre (BCM): alíquota de um conjunto único de células que geralmente foi preparado a partir do clone celular selecionado sob condições definidas, distribuído em múltiplos recipientes e armazenado sob condições definidas;

XI- Banco de Células de Trabalho (BCT): banco preparado a partir de alíquotas de uma suspensão homogênea de células obtidas da cultura do banco de células mestre sob condições de cultura definidas;

XII - Banco de Sementes Mestre (BSM): preparação de composição uniforme de células vivas (procarióticas ou eucarióticas) ou vírus, que constitui o material de partida para o antígeno vacinal, do qual a produção futura de vacina será derivada diretamente ou por um sistema de lotes;

XIII - Banco de Sementes de Trabalho (BST): lote de células ou sementes virais, derivado a partir de um BSM sob condições definidas, usado para iniciar a produção lote a lote da vacina;

XIV - biossimilar: medicamento biológico que contém substância ativa altamente similar a de um medicamento biológico inovador, já registrado pela Anvisa (produto biológico comparador ou de referência), cuja similaridade em termos de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia foi estabelecida com base em uma extensa avaliação de comparabilidade;

XV - controle em processo: verificações realizadas durante a fabricação para monitorar ou ajustar o processo com o objetivo de garantir que o produto esteja de acordo com suas especificações;

XVI - critérios de aceitação: critérios expressos por limites numéricos, intervalos ou outras medidas aplicáveis, que devem ser cumpridos para a liberação da substância ativa, produto terminado ou materiais em diferentes etapas de sua fabricação;

XVII - *design space*: combinação multidimensional e interação de variáveis de entrada (por exemplo, atributos de materiais) e parâmetros de processo que se demonstraram capazes de garantir a qualidade;

XVIII- embalagem: conjunto composto pelas embalagens primária, secundária e funcional;

XIX - embalagem primária: componente da embalagem que entra ou pode vir a entrar em contato direto com a forma farmacêutica do produto (por exemplo, frasco, seringa preenchida) ou componentes que contribuem para a integridade do recipiente ou de seu sistema de fechamento para um produto estéril;

XX - embalagem secundária: componente da embalagem que não entra, e não entrará, em contato direto com a forma farmacêutica do produto;

XXI - embalagem secundária funcional: material de embalagem que não entra em contato direto com o produto e tem o objetivo de fornecer proteção adicional ou auxiliar a administração do produto;

XXII - especificações: conjunto de testes, referências a procedimentos analíticos e critérios de aceitação apropriados que devem ser atendidos, constituídos por limites numéricos, intervalos ou outros critérios, propostos e justificados pelo fabricante e aprovados pela Anvisa;

XXIII - estratégia de controle: conjunto planejado de controles, incluindo métodos e frequência de monitoramento, derivado da compreensão do produto e do processo de

fabricação, que garanta o desempenho do processo e a qualidade do produto;

XXIV - excipiente: componente do produto biológico, além da substância ativa, adjuvante e do material de embalagem, geralmente adicionado durante a formulação;

XXV - exercício de comparabilidade: atividades incluindo desenho e realização dos estudos e avaliação de dados para investigar se o produto pré e pós-alteração são altamente semelhantes;

XXVI - forma farmacêutica: forma física na qual um produto farmacêutico é apresentado pelo fabricante (forma de apresentação) e a forma na qual ele é administrado (forma de administração);

XXVII - Histórico de Mudanças de Produto: documentação na qual são registradas informações sobre o estado atual e alterações ocorridas no registro do produto em um período de 12 (doze) meses;

XVIII - intermediário: material gerado durante as etapas de fabricação da substância ativa ou produto biológico que será submetido a processamento posterior, antes de se tornar o produto terminado;

XXIX - matéria-prima: termo geral usado para denominar componentes do meio de cultura, reagentes ou solventes destinados ao uso na produção de material de partida, substância ativa, intermediários ou produtos terminados;

XXX - material de partida: material de uma fonte biológica que marca o início do processo de fabricação de um produto biológico conforme descrito na documentação de registro e do qual a substância ativa é derivada diretamente (por exemplo, plasma, fluidos ou tecidos de origem animal) ou indiretamente (por exemplo, substratos celulares, célula hospedeira/vetor, ovos, cepas virais);

XXXI - matrização (*matrixing*): desenho de um programa de estabilidade no qual subgrupos de um total de amostras disponíveis são testados de maneira alternada e numa frequência específica para todos os fatores de combinação, assumindo que a estabilidade de cada subgrupo da amostragem representa a estabilidade de todas as amostras em um determinado intervalo de tempo;

XXXII - padrão de referência: material adequadamente caracterizado usado como referência para avaliação de lotes de substância ativa, intermediários e produto terminado;

XXXIII - produto terminado: produto na forma farmacêutica e na embalagem primária em que será comercializado, podendo estar na embalagem secundária; e

XXXIV - substância ativa: insumo farmacêutico ativo biológico, que pode ser subsequentemente formulado para fabricação de determinado produto biológico.

Art. 3º As alterações pós-registro de qualidade, sua classificação e as condições e documentos técnicos requeridos para instruir as respectivas petições ficam definidos no Anexo I desta Instrução Normativa.

§ 1º Alterações maiores de qualidade estão indicadas como “Maior”.

§ 2º Alterações moderadas de qualidade estão indicadas como “Moderada”.

§ 3º Alterações menores de qualidade estão indicadas como “Menor”.

Art. 4º As alterações de qualidade descritas no Anexo I desta Instrução Normativa referentes à substância ativa e ao produto terminado também se aplicam aos seus intermediários.

Art. 5º Alterações menores de qualidade que impliquem em atualização de informações cadastrais devem ser imediatamente notificadas à Anvisa por meio de petição de alteração menor de qualidade, além da notificação via Histórico de Mudanças do Produto (HMP), e devem incluir os documentos indicados nesta Instrução Normativa.

Parágrafo único. As alterações menores referidas no *caput* estão identificadas com asterisco (*) no Anexo I desta Instrução Normativa.

Art. 6º As alterações pós-registro de eficácia e segurança e textos de bula e as condições e documentos técnicos requeridos para instruir as respectivas petições ficam definidos no Anexo II desta Instrução Normativa.

Art. 7º As condições e documentos técnicos requeridos para instruir as petições de cancelamento de registro de apresentação e de cancelamento de registro ficam definidos no Anexo III desta Instrução Normativa.

Art. 8º O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa 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. 9º Esta Instrução Normativa entra em vigor em 4 de janeiro de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente Substituto

ANEXO I

Alterações de Qualidade Substância ativa Fabricação

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
<p>1. Alteração de instalação de fabricação da substância ativa, envolvendo:</p> <p><i>Nota: Para efeitos desta alteração, a fabricação refere-se a operações no processo de fabricação da substância ativa e não se refere a testes de controle de qualidade, armazenamento ou transporte.</i></p>			
a. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação da substância ativa ou qualquer intermediário da substância ativa	Nenhuma	1-7	Maior
	1-3	1-7	Moderada
b. Exclusão de uma instalação de fabricação da substância ativa ou qualquer intermediário da substância ativa	4	7	Menor (*)
Condições			
<p>1. A instalação proposta está em local aprovado para fabricação de substância ativa para produtos biológicos do mesmo detentor de registro.</p> <p>2. Quaisquer alterações no processo de fabricação e/ou controles são consideradas moderadas ou menores (por exemplo, duplicação da linha de produtos).</p> <p>3. A nova instalação está sob a mesma supervisão de garantia de qualidade e controle de qualidade.</p> <p>4. Pelo menos um local de fabricação previamente autorizado deve permanecer</p>			

executando a mesma função do local que será excluído.

Documentos

1. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.
2. Nome, endereço e etapas de fabricação do novo local proposto.

3. Resumo dos estudos e resultados da validação de processo.

4. Comparabilidade da substância ativa pré e pós-alteração em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e contaminantes, conforme o caso. Estudos de ponte não clínicos e/ou clínicos podem ser necessários se os dados de qualidade isolados não forem suficientes para estabelecer a comparabilidade. A extensão e a natureza dos estudos não clínicos e/ou clínicos devem ser determinadas caso a caso, levando em consideração os achados de comparabilidade de qualidade, a natureza e o nível do conhecimento do produto, os dados de estudos clínicos e não clínicos relevantes existentes e aspectos do seu uso.

5. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré- alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos cientificamente justificados, ou lotes não fabricados consecutivamente, podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

6. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de substância ativa produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por no mínimo 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade da

substância ativa e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes representativos da escala comercial e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

7. Lista atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação da substância ativa.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
------------------------	-----------	------------	-----------

2. Alteração nos bancos de células, envolvendo:

Nota: Um novo banco de células mestre, estabelecido a partir de células parentais submetidas a novas etapas de clonagem ou modificação genética, pode configurar uma nova substância ativa e pode requerer novo registro de produto.

<p>a. Geração de um novo Banco de Células Mestre (BCM) a partir do mesmo construto de expressão com a mesma linhagem celular ou linhagem celular altamente similar; ou</p> <p>Geração de novo BCM a partir de um construto de expressão diferente com a mesma sequência codificadora e a mesma linhagem celular; ou</p> <p>Adaptação de um novo BCM em um novo meio de cultura</p>	Nenhuma	1, 2, 7-10, 12	Maior
b. Geração de novo BCM para um produto recombinante ou vacina viral	1	1, 2, 7-9, 12	Moderada
c. Geração de um novo Banco de Células de Trabalho (BCT) para vacina bacteriana ou viral	Nenhuma	1, 2,	Moderada
	2-4	1, 2,	Menor
d. Geração de um novo BCT para um produto recombinante	2-4	1, 2, 12	Menor
e. Ampliação do prazo de validade/data de reteste do BCM ou BCT	5	1, 2,	Menor
3. Alteração nos bancos de sementes, envolvendo: <i>Nota 1: para atualização de cepa da vacina influenza sazonal aplica-se a alteração 74.</i> <i>Nota 2: Um novo banco de sementes viral ou bacteriano não relacionado ao banco de sementes mestre ou material pré-BSM pode requerer novo registro de produto.</i>			
<p>a. Estabelecimento de novo Banco de Sementes Mestre (BSM); ou</p> <p>Extensão do número de passagens do Banco de Sementes de Trabalho (BST) além do nível aprovado</p>	Nenhuma	4, 5, 9, 11-13	Maior
b. Geração de um novo BST	, 3	4, 5, 9, 12, 13	Moderada
	-4	, 5, 12	Menor

4. Alteração do local de fabricação do banco de células ou banco de sementes	Nenhuma	, 2, 12	Moderada
5. Alteração do local de testes ou armazenamento do banco de células ou banco de sementes	6, 8	2	Menor

6. Alteração do protocolo de qualificação do banco de células ou banco de sementes	Nenhuma	, 12	Moderada
	7	, 12	Menor

Condições			
<p>1.O novo BCM é gerado a partir do clone original, ou de um BCM ou BCT pré-aprovados e cultivados no mesmo meio de cultura.</p> <p>2.O novo banco de células ou sementes é gerado a partir de um BCM ou BSM pré-aprovados.</p> <p>3.O novo banco de células ou sementes está no nível de passagem pré-aprovado.</p> <p>4.O novo banco de células ou sementes é liberado de acordo com o protocolo pré-aprovado.</p>			
<p>5.Os testes para subsidiar a ampliação do prazo de validade são conduzidos de acordo com o protocolo pré-aprovado.</p> <p>6.Não foi realizada nenhuma alteração nos testes ou critérios de aceitação usados para a liberação do banco de células ou sementes.</p> <p>7.O novo protocolo é considerado mais restritivo (por exemplo, inclusão de novos testes ou estreitamento dos critérios de aceitação).</p> <p>8.Não foi realizada nenhuma alteração nas condições de armazenamento do banco de células ou sementes, e as condições de transporte do banco de células ou sementes foram validadas.</p>			
Documentos			
<p>1.Qualificação do banco de células de acordo com as diretrizes dos guias ICH Q5A(R1) e Q5D e suas atualizações ou qualificação do banco de sementes, conforme o caso.</p> <p>2.Informações sobre a caracterização e os testes do banco de células ao final do processo produtivo para produtos recombinantes ou do produto no caso de não recombinantes.</p> <p>3.Protocolo de qualificação do banco de células ou sementes atualizado.</p>			
<p>4.Comparabilidade da substância ativa pré e pós-alteração em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e contaminantes, conforme apropriado. Estudos de ponte não clínicos e/ou clínicos podem ser necessários se os dados de qualidade isolados não forem suficientes para estabelecer a comparabilidade. A extensão e a natureza dos estudos não clínicos e/ou clínicos devem ser determinadas caso a caso, levando em consideração os achados de comparabilidade de qualidade, a natureza e o nível do conhecimento do produto, os dados de estudos clínicos e não clínicos relevantes existentes e aspectos do seu uso.</p>			

5. Descrição dos lotes e resumo dos resultados do controle de qualidade em formato tabular comparativo para os novos lotes de sementes.

6. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para, pelo menos, 1 (um) lote fabricado em escala comercial ou lote representativo da escala comercial da substância ativa derivada do novo banco de células.

7. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para pelo menos três lotes consecutivos fabricados em escala comercial da substância ativa derivada do novo banco de células ou sementes. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos cientificamente justificados, ou lotes não fabricados consecutivamente, podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

8. Resultados comparativos de estabilidade pr  e p s-altera o para pelo menos três lotes de substância ativa produzidos em escala comercial com as altera es propostas e armazenados sob condi es de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa dura o de pelo menos 6 meses para pelo menos três lotes de substância ativa produzidos em escala comercial com as altera es propostas também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresenta o de dados de estabilidade de longa dura o de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pr -altera o não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis.

O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa dura o completos para confirmar o prazo de validade da substância ativa e relatar   Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matriza o, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

9. Protocolo de estabilidade pós-registro atualizado e compromisso de colocar o primeiro lote do produto terminado produzido em escala comercial, utilizando a substância ativa proposta no programa de estabilidade de longa dura o.

10. Dados de estudos não clínicos e clínicos ou pedido de isen o de estudos *in vivo* contendo justificativa.

11. Dados clínicos que subsidiem a altera o.

12. Certificado de Boas Práticas de Fabrica o válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.

13. Informa es sobre a qualidade e controles de materiais críticos de partida (por exemplo, ovos e galinhas livres de patógenos específicos) utilizados na gera o dos novos bancos de células e sementes, quando aplicável.

Descri�o da altera�o	Condi�es	Documentos	Categoria
----------------------	----------	------------	-----------

7. Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração:			
a. Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, incorporação de tecnologia de biorreator descartável)	Nenhuma	1-7, 9, 11, 15	Maior
b. Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado (por exemplo, extensão da idade celular <i>in vitro</i> além dos parâmetros validados)	1, 3	1-6, 8, 10, 15	Moderada
c. Alteração não-crítica com potencial mínimo de impacto na qualidade da substância ativa ou produto terminado, como:	1-5, 7-10	1, 2, 4, 8, 15	Menor
alteração na colheita e/ou procedimentos de agrupamento que não afete o processo de fabricação, recuperação, condições intermediárias de armazenamento, sensibilidade de detecção de agentes adventícios ou escala de produção; duplicação do trem de fermentação; ou adição de biorreatores similares/comparáveis			
8. Alteração do processo de purificação:			
a. Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado, por exemplo, uma mudança que pode potencialmente impactar na capacidade de remoção/inativação viral ou perfil de impureza da substância ativa).	Nenhuma	1, 2, 5-7, 9, 11, 12, 15	Maior
b. Alteração com potencial moderado de impacto na	1,3	1, 2, 5-7, 10-12, 15	Moderada

<p>qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, mudança no método de separação química, como substituição do HPLC¹ de troca iônica para HPLC de fase reversa).</p>			
<p>c. Alteração não crítica com potencial mínimo de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, inclusão de etapa de filtração em linha equivalente à etapa de filtração já aprovada).</p>	1-4	1, 2, 15	Menor
9. Alteração na escala do processo de fabricação:			
<p>a. Na etapa de fermentação ou propagação viral ou celular</p>	3, 9-11	2, 3, 5-7, 9, 11, 15	Moderada
<p>b. Na etapa de purificação</p>	1, 2, 4, 6	2, 5-7, 9, 11, 15	Moderada
<p>10. Introdução de etapas de reprocessamento</p>	12, 13	8, 10, 11, 13, 15	Menor
<p>11. Inclusão de uma nova etapa de espera ou alteração nos aprovada</p>	Nenhuma	5, 14, 15	Moderada
Condições			
<p>1. A alteração não impacta nos dados de remoção ou inativação viral ou na natureza química de um agente inativador.</p> <p>2. Não há mudança na especificação da substância ativa para fora dos limites aprovados.</p> <p>3. Não há mudança no perfil de impurezas da substância ativa para fora dos limites aprovados.</p> <p>4. A mudança não é necessária devido a desvios recorrentes que surgiram durante a fabricação ou devido a questões de estabilidade.</p> <p>5. A alteração não afeta o processo de purificação.</p>			
<p>6. A mudança na escala é linear com respeito à proporcionalidade dos parâmetros e materiais de produção.</p> <p>7. O novo trem de fermentação é idêntico ao trem de fermentação aprovado.</p> <p>8. Não há mudança na idade celular <i>in vitro</i> aprovada.</p> <p>9. Não é esperado que a mudança tenha impacto na qualidade, segurança ou eficácia do produto terminado.</p>			
<p>10. Não há mudança na proporcionalidade das matérias-primas (ou seja, a</p>			

<p>mudança na escala é linear).</p>
<p>11. A mudança de escala envolve o uso do mesmo biorreator (ou seja, não envolve o uso de um biorreator maior).</p> <p>12. A necessidade de reprocessamento não se deve a desvios recorrentes do processo validado e a causa raiz que aciona o reprocessamento está identificada.</p> <p>13. As etapas de reprocessamento propostas mostraram não impactar na qualidade do produto.</p>
<p>Documentos</p>
<p>1. Dados que justifiquem a classificação da(s) alteração(ões) como crítica, moderada ou não crítica em termos do seu impacto na qualidade da substância ativa.</p> <p>2. Fluxograma do(s) processo(s) de fabricação proposto(s), incluindo controles em processo, e uma breve descrição do(s) processo(s) de fabricação proposto(s).</p>
<p>3. Se a alteração resultar em um aumento do número de duplicações ou subcultivos da população, enviar informações sobre a caracterização e testes do banco de células pós-produção para o produto recombinante ou da substância ativa para o produto não recombinante.</p> <p>4. Para substâncias ativas obtidas ou fabricadas com insumos provenientes de fontes com potencial risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme bovina/encefalopatia espongiforme transmissível (EEB/EET), informações que indiquem que o material não apresenta risco de transmissão de EEB/EET, conforme legislação específica vigente.</p> <p>5. Resultados da validação do processo.</p>
<p>6. Comparabilidade da substância ativa pré e pós-alteração em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e contaminantes, conforme apropriado. Estudos de ponte não clínicos e/ou clínicos podem ser necessários se os dados de qualidade não forem suficientes para estabelecer a comparabilidade. A extensão e a natureza dos estudos não clínicos e/ou clínicos devem ser determinadas caso a caso, levando em consideração os achados de comparabilidade de qualidade, a natureza e o nível do conhecimento do produto, os dados clínicos e não clínicos relevantes existentes e aspectos do seu uso.</p>
<p>7. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré- alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos cientificamente justificados, ou lotes não fabricados consecutivamente, podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.</p>

8. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para um lote em escala de produção comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Os dados dos próximos dois lotes em escala comercial devem ser disponibilizados, quando requisitados pela Anvisa, devendo a Agência ser comunicada pelo detentor do registro, caso os resultados estejam fora da especificação (com as providências propostas). O uso de lotes de menor escala pode ser aceitável quando tecnicamente justificado.

9. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de substância ativa produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses para pelo menos três lotes de substância ativa produzidos em escala comercial também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se

comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade da substância ativa e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

10. Resultados comparativos de estabilidade de longa duração pré e pós-alteração para pelo menos um lote de substância ativa produzido em escala comercial com as alterações propostas e armazenado sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito

relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade da substância ativa e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou condições de degradação forçada ou estabilidade acelerada pode ser aceitável quando tecnicamente justificados.

11. Protocolo de estabilidade pós-registro atualizado e declaração de compromisso de apresentar dados de estabilidade do primeiro lote do produto terminado produzido em escala de produção comercial, usando a substância ativa pós-alteração.

12. Informações de avaliação de risco no que diz respeito à potencial contaminação com agentes adventícios (por exemplo, impacto em estudos de remoção/inativação viral e risco de EEB/EET).

13. Dados que descrevem a causa raiz que desencadeia o reprocessamento, bem como dados de validação (por exemplo, tempos de espera estendidos, resistência a estresse mecânico adicional) para demonstrar que o reprocessamento não tenha impacto sobre a substância ativa.

14. Demonstração de que a nova etapa de espera ou etapa de espera modificada não tem impacto negativo sobre a qualidade da substância ativa (dados de um lote da substância ativa produzido em escala comercial ou lote representativo da substância ativa com justificativa técnica).

15. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.

1 HPLC = *High-Performance Liquid Chromatography* - cromatografia líquida de alto desempenho

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
<p>12. Alteração no equipamento utilizado no processo de fabricação da substância ativa, como:</p> <p><i>Nota: Nova tecnologia de biorreatores (por exemplo, uma mudança de biorreator de aço inoxidável para biorreator descartável) está excluída desta tabela e deve ser submetida de acordo com a alteração 7a.</i></p>			
a. Introdução de novos equipamentos com diferentes princípios de operação e diferentes materiais em contato com o produto	Nenhuma	1-6	Moderada
	1, 2	1, 2, 4- 6	Menor
b. Introdução de novos equipamentos com os mesmos princípios de operação, mas diferentes materiais em contato com o produto	Nenhuma	1, 3-6	Moderada
	1, 2	1, 4- 6	Menor
c. Introdução de novos equipamentos com princípios de operação diferentes, mas o mesmo material em contato com o produto	Nenhuma	1-3, 5, 6	Moderada
	2	1, 2, 5, 6	Menor
d. Substituição de equipamento que entra em contato com o produto por equipamento equivalente (mesmo princípio de operação e material em contato com o produto)	Nenhuma	3, 6	Menor
Condições			

1. O processo de fabricação não é impactado pela mudança no equipamento que entra em contato com o produto.

2. A alteração não impacta na qualidade do produto.

Documentos

1. Informações sobre os testes de controle em processo.

2. Relatórios dos estudos de validação de processo.

3. Identificação dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para um lote em escala de produção comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré- alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Os dados dos próximos dois lotes em escala comercial devem ser disponibilizados, quando requisitados pela Anvisa, devendo a Agência ser comunicada pelo detentor do registro, caso os resultados estejam fora da especificação (com as providências propostas).

4. Informações sobre lixiviáveis e extraíveis.

5. Informações sobre o novo equipamento e comparação do mesmo em relação aos princípios de operação e especificações do equipamento substituído.

6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
13. Alteração nas especificações dos materiais, envolvendo:			
a. Estreitamento dos limites de especificação aprovados para os materiais de partida/intermediários.	1-4	1-3, 5, 10	Menor
b. Ampliação dos limites de especificação aprovados para os materiais de partida/intermediários.	Nenhuma	1-3, 5, 7, 10	Moderada
	3-7	3-6, 10	Menor
14. Alteração na fonte de matérias-primas de origem biológica (por exemplo, de tripsina bovina para tripsina porcina, tecidos de origem animal)	Nenhuma	4, 7-10	Menor
Condições			

1. A alteração nas especificações dos materiais está dentro dos limites aprovados.
2. A qualidade dos materiais é a mesma ou superior, quando aplicável.
3. Não há mudança nas especificações da substância ativa para fora dos limites aprovados.
4. Não há mudança no perfil de impurezas da substância ativa para fora dos limites aprovados.
5. A alteração não tem efeito significativo na qualidade geral da substância ativa e/ou do produto terminado e não há mudanças no banco de células.
6. A mudança não é necessária devido a eventos recorrentes que surgiram durante a fabricação ou devido a questões de estabilidade.
7. O teste não se refere a um atributo crítico de qualidade (por exemplo, conteúdo, impureza, quaisquer outras características físicas críticas ou pureza microbiana).

Documentos

1. Informação revisada sobre a qualidade e controle dos materiais (por exemplo, matérias-primas, materiais de partida, solventes, reagentes, catalisadores) utilizados na fabricação da substância ativa pós-alteração.

2. Especificação da substância ativa atualizada, se alterada.

3. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.

4. Para substâncias ativas obtidas ou fabricadas com insumos provenientes de fontes com potencial risco de transmissão de agentes da encefalopatia espongiforme bovina/encefalopatia espongiforme transmissível (EEB/EET), informações que indiquem que o material não apresenta risco de transmissão de EEB/EET, conforme legislação específica vigente.

5. Tabela comparativa ou descrição de testes e/ou limites em processo pré e pós-alteração, quando aplicável.

6. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para um lote em escala de produção comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Os dados dos próximos dois lotes em escala comercial devem ser disponibilizados, quando requisitados pela Anvisa, devendo a Agência ser comunicada pelo detentor do registro, caso os resultados estejam fora da especificação (com as providências propostas). O uso de lotes de menor escala pode ser aceitável quando tecnicamente justificado.

7. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Matrização, agrupamento, uso de lotes

de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos cientificamente justificados, ou lotes não fabricados consecutivamente, podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

8. Informação de avaliação de risco em relação à contaminação potencial com agentes adventícios (por exemplo, impacto nos estudos de remoção/inativação viral e risco de EEB/EET).

9. Informação demonstrando a adequabilidade dos materiais ou reagentes de ambas as fontes, por meio da comparabilidade da substância ativa.

10. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
15. Alteração dos testes de controle em processo e/ou dos critérios de aceitação aplicados durante a fabricação da substância ativa, envolvendo:			
a. Estreitamento dos limites em processo aprovados	1, 3, 6, 7	1, 4, 8	Menor
b. Inclusão de novos testes em processo e limites ou substituição de um teste em processo	2, 3, 6	1-5, 8	Menor
c. Exclusão de um teste em processo não significativo	1-4, 6	1, 4, 7, 8	Menor
d. Ampliação dos limites em processo aprovados	Nenhuma	1-4, 6, 8	Moderada
	1-4	1, 4, 5, 8	Menor
e. Exclusão de um teste em processo que pode ter efeito significativo na qualidade da substância ativa	Nenhuma	1, 4, 6, 8	Moderada
f. Inclusão ou substituição de um teste em processo devido a problemas de segurança ou qualidade	Nenhuma	1-4, 6, 8	Moderada
16. Alteração do local de teste dos controles em processo <i>Nota: A transferência de testes para uma instalação diferente dentro de um local de fabricação que possui CBPF válido</i>	1-3, 5, 6	8	Menor

<p><i>emitido pela Anvisa no registro atual não é considerada uma alteração reportável, devendo ser tratada como uma mudança menor de BPF</i></p>			
Condições			
<p>1. Não há alteração nas especificações da substância ativa para fora dos limites aprovados.</p> <p>2. Não há alteração no perfil de impurezas da substância ativa para fora dos limites aprovados.</p> <p>3. A alteração não é necessária devido a eventos recorrentes que surgiram durante a fabricação ou devido a questões de estabilidade.</p> <p>4. O teste não se refere a um atributo crítico de qualidade (por exemplo, conteúdo, impureza, quaisquer outras características físicas críticas ou pureza microbiana).</p> <p>5. O procedimento analítico substituído mantém ou melhora a precisão, exatidão, especificidade e sensibilidade, se aplicável.</p> <p>6. Não há alteração nos controles em processo para fora dos limites aprovados.</p> <p>7. O procedimento do teste permanece o mesmo ou as alterações no procedimento do teste são menores.</p>			
Documentos			
<p>1. Informação revisada dos controles realizados nas etapas críticas do processo de fabricação da substância ativa e nos intermediários da substância ativa proposta.</p> <p>2. Especificação da substância ativa atualizada, se alterada.</p> <p>3. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>4. Tabela comparativa ou descrição, quando aplicável, de testes e/ou limites em processo pré e pós-alteração.</p>			
<p>5. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para um lote em escala de produção comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Os dados dos próximos dois lotes em escala comercial devem ser disponibilizados, quando requisitados pela Anvisa, devendo a Agência ser comunicada pelo detentor do registro, caso os resultados estejam fora da especificação (com as providências propostas). O uso de lotes de menor escala pode ser aceitável quando tecnicamente justificado.</p>			
<p>6. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial da substância ativa pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Matrizaçã, agrupamento, uso de lotes</p>			

de menor escala, uso de menos de três lotes e/ou dados de lotes representativos cientificamente justificados, ou lotes não fabricados consecutivamente, podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

7. Informações de avaliação de risco demonstrando que o atributo não é significativo.

8. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
17. Alteração do <i>design space</i> aprovado, compreendendo:			
a. Estabelecimento de um novo <i>design space</i>	Nenhuma	1, 2	Maior
b. Expansão do <i>design space</i> aprovado	Nenhuma	1, 2	Maior
c. Redução do <i>design space</i> (qualquer mudança que reduza ou limite o intervalo dos parâmetros usados para definir o <i>design space</i>)	1	1, 2	Menor
Condições			
1. A redução no <i>design space</i> não é necessária devido a problemas recorrentes que ocorrem durante a fabricação.			
Documentos			
1. Dados de desenvolvimento da fabricação que suportem o estabelecimento ou alterações do <i>design space</i> .			
2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.			

Controle

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
18. Transferência de atividade de controle de qualidade (liberação e estabilidade) da substância ativa, envolvendo:			
<i>Nota: A transferência de testes para uma instalação diferente dentro de um local de fabricação que possui CBPF válido emitido pela Anvisa no registro atual não é considerada uma alteração reportável, devendo ser tratada como uma mudança menor de BPF.</i>			
a. Transferência de atividade de controle de qualidade para uma nova empresa não			

aprovada no registro atual.	Nenhuma	-3	Menor
Condições			
Nenhuma			
Documentos			
<p>1. Informações demonstrando a qualificação de transferência de tecnologia para ensaios não farmacopeicos ou verificação para ensaios farmacopeicos.</p> <p>2. Lista atualizada com a relação do(s) local(is) de testes de controle de qualidade.</p> <p>3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.</p>			

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
19. Alteração na monografia farmacopeica/interna (especificações) da substância ativa, envolvendo:			
a. Alteração de uma monografia farmacopeica para monografia interna.	Nenhuma	1-6	Moderada
b. Alteração de uma monografia interna para uma monografia farmacopeica ou de uma monografia farmacopeica para uma monografia farmacopeica diferente.	1-4	1-4, 6	Menor
20. Alteração de especificação da substância ativa para cumprir com uma monografia farmacopeica atualizada	1-2	1-3, 6	Menor
Condições			
<p>1. A alteração é realizada exclusivamente para atender a uma monografia farmacopeica reconhecida pela Anvisa.</p> <p>2. Não há alterações nas especificações da substância ativa para fora dos intervalos aprovados.</p> <p>3. Não há exclusão de testes ou ampliação dos critérios de aceitação das especificações aprovadas, exceto para atender a uma monografia farmacopeica.</p> <p>4. Não há exclusões ou alterações em quaisquer procedimentos analíticos, exceto para atender a uma monografia farmacopeica.</p>			

Documentos
<p>1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009 e suas atualizações.</p> <p>2. Especificações atualizadas da substância ativa.</p> <p>3. Resultados de análises comparativas entre os métodos analíticos aprovados e propostos.</p> <p>4. Relatórios de validação ou verificação, conforme o caso, quando novos procedimentos analíticos forem utilizados.</p> <p>5. Dados que justifiquem a monografia interna proposta.</p> <p>6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.</p>

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
21. Alterações na estratégia de controle da substância ativa, envolvendo:			
a. Alteração na testagem no produto final para controles a montante (<i>upstream</i>) (por exemplo, teste de liberação em tempo real, tecnologia analítica em processo)	Nenhuma	1-6	Maior
b. Inclusão de um novo atributo crítico de qualidade na estratégia de controle	Nenhuma	1-6	Moderada
c. Exclusão de um atributo crítico de qualidade da estratégia de controle	Nenhuma	1, 5, 6	Moderada
Condições			
Nenhuma			
Documentos			
<p>1. Informações atualizadas sobre os controles realizados nas etapas críticas do processo de fabricação e nos intermediários da substância ativa.</p> <p>2. Especificações para a substância ativa atualizadas.</p> <p>3. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>4. Relatórios de validação de procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados para monitorar o novo atributo crítico de qualidade na liberação.</p> <p>5. Dados que justifiquem cada alteração proposta na estratégia de controle.</p> <p>6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários,</p>			

conforme o caso

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
22. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação da substância ativa, envolvendo:			
a. Exclusão de um teste ou de um critério de aceitação	Nenhuma	1, 5-7	Moderada
b. Inclusão de um teste	1-3	1-3, 5, 7	Menor
c. Substituição de um procedimento analítico	Nenhuma	1-5, 7	Moderada
	5, 6, 8	1-5, 7	Menor
d. Alterações no procedimento analítico aprovado	Nenhuma	1-5, 7	Moderada
	2, 4-6	1-5, 7	Menor
e. Alteração de um procedimento analítico interno para um método analítico farmacopeico de um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa	Nenhuma	1-5, 7	Moderada
	2, 6	1-3, 5	Menor
f. Ampliação de um critério de aceitação aprovado	Nenhuma	1, 5-7	Moderada
g. Estreitamento de um critério de aceitação aprovado	1, 2, 4, 7	1, 5, 7	Menor
Condições			
<p>1. A alteração não é devida a eventos inesperados surgidos durante a fabricação (por exemplo, nova impureza não qualificada, alteração nos limites totais de impurezas).</p> <p>2. Não há alteração nos critérios de aceitação para fora dos limites aprovados nos ensaios aprovados na liberação ou estabilidade.</p> <p>3. A inclusão do teste não se destina a monitorar novas impurezas.</p> <p>4. O método de análise é o mesmo e baseia-se na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, mudança no comprimento ou temperatura da coluna, mas não em um tipo diferente de coluna ou método) e nenhuma nova impureza é detectada.</p> <p>5. O procedimento analítico modificado mantém ou melhora os parâmetros de desempenho do método.</p> <p>6. A alteração não se refere ao teste de potência.</p> <p>7. Os critérios de aceitação para o solvente residual estão dentro dos limites de aceitação reconhecidos ou aprovados (por exemplo, dentro dos limites do ICH para um solvente residual Classe 3, ou requisitos farmacopeicos).</p>			

8. A alteração é de um ensaio farmacopeico para outro ensaio farmacopeico ou o detentor do registro demonstrou uma maior compreensão da relação entre os parâmetros do método e seu desempenho, por meio de uma abordagem de desenvolvimento sistemático, incluindo estudos de robustez.

Documentos

1. Especificações atualizadas para a substância ativa.
2. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.
3. Relatórios de validação ou qualificação de procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.
4. Resultados comparativos que demonstrem que os procedimentos analíticos aprovados e propostos são equivalentes.
5. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.
6. Evidência documentada de que a consistência da qualidade é mantida.
7. Dados que justifiquem a especificação proposta da substância ativa (por exemplo, testes, critérios de aceitação ou procedimentos analíticos).

Padrões de referência

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
23. Substituição do padrão de referência primário	Nenhuma	1, 2	Moderada
24. Alteração do padrão de referência farmacopeico ou internacional para padrão de referência interno (sem relação com padrão internacional)	Nenhuma	1, 2	Moderada
25. Alteração do padrão de referência interno (sem relação com o padrão internacional) para padrão farmacopeico ou internacional	3	1, 2	Menor
26. Qualificação de um novo lote de padrão de referência em relação ao padrão de referência aprovado (incluindo a qualificação de um novo lote de um padrão de referência secundário em relação ao padrão primário aprovado)	1	1, 2	Menor
27. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência (exceto para vacina bacterina ou viral, toxina	Nenhuma	1, 3	Moderada
	4	1, 3	Menor

bacteriana ou hemoderivado)			
28. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência interno para vacina bacterina ou viral, toxina bacteriana ou			

hemoderivado, envolvendo:			
a. Um padrão de referência usado em um teste qualitativo	Nenhuma	1,	Menor
b. Um padrão de referência usado em um teste físico-químico	4	, 3	Menor
c. Um padrão de referência usado em teste semiquantitativo ou teste biológico quantitativo ensaio biológico quantitativo.	4-6	, 3	Menor
29. Ampliação do prazo de validade ou período de reteste do padrão de referência	2	, 4	Menor

Condições

1. A qualificação do novo padrão de referência está de acordo com um protocolo aprovado.
2. A ampliação do prazo de validade do padrão de referência está de acordo com um protocolo aprovado.
3. O padrão de referência é usado para um teste físico-químico.
4. O protocolo é considerado mais restritivo, ou seja, adição de novos testes ou estreitamento de critérios de aceitação.
5. O padrão de referência não é usado para calcular a potência da substância ativa ou intermediário.
6. O padrão de referência não é usado para gerar a curva de calibração em teste para um atributo de qualidade crítica ou parâmetro crítico do processo.

Documentos

1. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.
2. Qualificação dos padrões de referência propostos (por exemplo, fonte, caracterização, certificado de análise, dados de comparabilidade).
3. Protocolo atualizado de qualificação do padrão de referência.
4. Resumo dos testes de estabilidade e resultados para subsidiar a ampliação do prazo de validade do padrão de referência.

Sistema de acondicionamento

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
30. Alterações do recipiente primário para armazenamento e transporte da substância ativa	Nenhuma	1, 2, 4-6	Moderada
	1	1, 3, 5, 6	Menor

Condições
<p>1.O recipiente primário da substância ativa proposto é pelo menos equivalente ao recipiente primário aprovado em relação às suas propriedades relevantes, incluindo estudos de compatibilidade, caso apropriado.</p>
Documentos
<p>1. Descrição do recipiente primário proposto (por exemplo, dimensões, componentes do recipiente primário, composição, especificações).</p> <p>2. Dados demonstrando a adequação do recipiente primário (por exemplo, teste de extraíveis e lixiviáveis) e conformidade com os padrões farmacopeicos, se aplicável.</p> <p>3. Resultados que demonstrem que o recipiente primário da substância ativa proposto é pelo menos equivalente ao recipiente primário aprovado em relação às suas propriedades relevantes (por exemplo, estudos de compatibilidade e estudos de extraíveis e lixiviáveis).</p>
<p>4. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para a substância ativa produzida em escala comercial armazenada em diferentes lotes de recipientes primários (por exemplo, 3 lotes), produzidos com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de</p>
<p>estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade da substância ativa e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes de recipientes primários podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.</p> <p>5. Tabela comparativa das especificações pré e pós-alteração do recipiente primário da substância ativa.</p> <p>6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.</p>

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
31. Alteração nas especificações e metodologias analíticas da embalagem/recipiente da substância ativa, compreendendo:			

a. Exclusão de um teste	2	1,	1, 2	Menor
-------------------------	---	----	------	-------

b. Inclusão de um teste			-3	Menor
c. Substituição de um método analítico		, 7	-3	Menor
d. Alterações menores de um método analítico		-7	-3	Menor
e. Ampliação de um critério de aceitação		, 3	, 2	Menor
f. Estreitamento de um critério de aceitação			, 2	Menor

Condições

1. Demonstrou-se que o teste excluído é redundante em comparação com os testes remanescentes ou não é mais um requisito farmacopeico.

2. A alteração da especificação não afeta as propriedades funcionais da embalagem/recipiente e não resulta em um impacto potencial sobre o desempenho da substância ativa.

3. A mudança não é necessária devido a eventos recorrentes inesperados surgidos durante a fabricação da embalagem/recipiente ou devido a questões de estabilidade.

4. Não há alteração nos critérios de aceitação para fora dos limites aprovados.

5. O novo procedimento tem o mesmo princípio analítico do procedimento aprovado.

6. Os resultados da validação demonstram que o procedimento analítico novo ou modificado é pelo menos equivalente ao procedimento analítico aprovado.

7. O procedimento analítico novo ou modificado mantém ou aumenta a precisão, exatidão, especificidade ou sensibilidade.

8. A alteração está dentro do intervalo do critério de aceitação aprovado ou foi feita para refletir uma nova especificação de monografia farmacopeica para a embalagem primária.

Documentos

1. Especificação proposta para a embalagem /recipiente da substância ativa.

2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.

3. Descrição do procedimento analítico e, se aplicável, dados de validação.

Estabilidade

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
------------------------	-----------	------------	-----------

32. Alteração no prazo de validade da substância ativa ou de um intermediário armazenado, envolvendo:

Nota: Alterações do prazo de validade da substância ativa ou de um intermediário não requerem peticionamento simultâneo de alteração de protocolo de estabilidade.

a. Ampliação	Nenhuma	1-5	Moderada
	1-4	1, 2, 4, 5	Menor
b. Redução	Nenhuma	1-5	Moderada
	5	-4	Menor

Condições

1. Não há alterações no recipiente primário com o potencial de impacto na substância ativa, ou nas condições recomendadas de armazenamento da substância ativa.
2. Dados completos de estabilidade de longa duração estão disponíveis cobrindo o prazo de validade proposto e são baseados em dados de estabilidade de pelo menos três lotes produzidos em escala comercial.
3. Os dados de estabilidade foram gerados de acordo com o protocolo de estabilidade aprovado.
4. Não foram observadas mudanças significativas nos dados de estabilidade.
5. A redução no prazo de validade não é necessária devido a eventos recorrentes surgidos durante a fabricação ou devido a questões de estabilidade.

Documentos

1. Resumo dos testes e resultados de estabilidade (por exemplo, estudos realizados, protocolos utilizados, resultados obtidos).
2. Condições de armazenamento e prazo de validade propostas(os), conforme apropriado.
3. Protocolo de estabilidade pós-registro e compromisso de estabilidade atualizados.
4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso.
5. Dados completos de estabilidade de longa duração cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos três lotes fabricados em escala comercial. Um número menor de lotes pode ser aceito desde que adequadamente justificado. Para intermediários, dados que demonstrem que
 - a extensão do prazo de validade não tem impacto negativo sobre a qualidade da substância ativa. Em circunstâncias especiais e com a concordância prévia da Anvisa, podem ser apresentados resultados de estabilidade parciais e um compromisso de notificar a Anvisa sobre

quaisquer falhas nos estudos de estabilidade de longa duração em andamento. Nesses casos, a extrapolação do prazo de validade deve ser feita de acordo com as diretrizes do guia ICH Q1E e suas atualizações.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
33. Alteração no protocolo de estabilidade pós-registro da substância ativa, envolvendo:			
Nota: Para alterações nas condições de armazenamento aplicar a alteração 34.			
a. Alteração substancial no protocolo de estabilidade pós-registro ou compromisso de estabilidade, como exclusão de um teste, substituição de um procedimento analítico ou alteração na temperatura de armazenamento	Nenhuma 1	1-6 1, 2, 4-6	Moderada Menor
b. Inclusão de teste(s) no protocolo de estabilidade pós-registro	2	1, 2, 4-6	Menor
c. Exclusão de ponto(s) temporal(ais) de análise dentro do prazo de validade aprovado no protocolo de estabilidade pós-registro	3	4-6	Menor
Condições			
<ol style="list-style-type: none"> No caso de substituição de um procedimento analítico, o novo procedimento analítico mantém ou melhora precisão, exatidão, especificidade e sensibilidade. A inclusão de teste(s) não é devida a questões de estabilidade ou à identificação de novas impurezas. A exclusão do(s) ponto(s) temporal(is) é realizada de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020 e suas atualizações. 			
Documentos			
<ol style="list-style-type: none"> Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados. Relatórios de validação ou qualificação de procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados. Condições de armazenamento e/ou prazo de validade propostos, conforme apropriado. Protocolo de estabilidade pós-registro e compromisso de estabilidade atualizados, incluindo justificativa para a alteração. Se aplicável, resultados do teste de estabilidade para subsidiar a mudança no protocolo de estabilidade pós-aprovação (por exemplo, dados para mostrar maior confiabilidade de um teste alternativo). Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, <p>conforme o caso.</p>			

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
34. Alteração das condições de armazenamento da substância ativa, envolvendo:			
a. Inclusão ou alteração das condições de armazenamento da substância ativa (por exemplo, ampliação ou estreitamento de faixa de temperatura)	Nenhuma	1-4	Moderada
	1, 2	1-3	Menor
b. Inclusão de uma advertência	Nenhuma	1, 3, 4	Menor
c. Exclusão de uma advertência	Nenhuma	1, 3, 5	Menor
Condições			
1. A alteração não é necessária devido a eventos recorrentes surgidos durante a fabricação ou devido a questões de estabilidade. 2. A alteração consiste no estreitamento de um critério de temperatura dentro dos intervalos aprovados.			
Documentos			
1. Condições de armazenamento propostas e prazo de validade. 2. Protocolo de estabilidade pós-registro e compromisso de estabilidade atualizados. 3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da substância ativa e seus intermediários, conforme o caso. 4. Dados completos de estabilidade de longa duração cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos um lote fabricado em escala comercial. 5. Dados completos de estabilidade de longa duração cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos três lotes fabricados em escala comercial.			

Centros de Coleta de Plasma

Descrição da Alteração	Condições	Documentos	Categoria
35. Alteração dos centros de coleta de plasma humano, compreendendo:			

a. Exclusão de centro de coleta de plasma	Nenhuma		Menor
b. Inclusão/substituição de centro de coleta de plasma	Nenhuma	-4	Moderada
	1	, 3, 4	Menor
Condições			
1. O centro de coleta de plasma está localizado em um país que já possui centro de coleta de plasma aprovado no dossiê de registro.			
Documentos			

1. Declaração emitida pelo fabricante do hemoderivado informando o país de origem do plasma utilizado como material de partida e nome da autoridade sanitária responsável pela fiscalização.

2. *Plasma Master File* (PMF) atualizado para a inclusão de centros de coleta de plasma localizados em países não aprovados no dossiê de registro do produto.

3. Lista atualizada dos centros de coleta de plasma aprovados.

4. Certificado do PMF emitido pela autoridade sanitária responsável do país de origem.

Produto terminado Descrição e composição

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado, envolvendo:			
a. Inclusão de forma farmacêutica ou alteração na formulação (por exemplo, pó liofilizado para líquido, alteração na quantidade de excipiente, novo diluente para produto liofilizado).	Nenhuma	1-13	Maior
b. Alteração no volume de envase (mesma concentração, volume diferente)	Nenhuma	1, 2, 6, 8, 10-13	Maior
	1, 2	1, 2, 6, 8, 10-13	Moderada
	1-3	1, 2, 6, 8, 10-13	Menor

c. Alteração na concentração da substância ativa (por exemplo, 20 unidades/mL versus 20 unidades/2 mL)	Nenhuma	1, 2, 6, 8, 10-13	Maior
	2, 4, 5	1, 2, 6, 8, 11- 13	Moderada
d. Inclusão de nova apresentação (por exemplo, inclusão de uma seringa preenchida, quando a apresentação aprovada é um frasco para produto na forma líquida)	Nenhuma	1, 2, 6, 8-13	Maior
	6	1, 2, 12, 13	Moderada

Condições

Nenhuma alteração no processo de fabricação para acomodar o novo volume de preenchimento é classificada como maior.

Não há alteração na dose.

A alteração envolve a diminuição do volume de preenchimento, mantendo o limite inferior do volume extraível.

A nova concentração está contida na faixa de concentrações já aprovadas.

Há mais de duas concentrações aprovadas e foi demonstrado que a relação farmacocinética/farmacodinâmica do produto é linear para pelo menos três concentrações diferentes, sendo que as duas concentrações extremas são bioequivalentes ou terapeuticamente equivalentes.

A alteração envolve apenas o número de unidades farmacotécnicas da apresentação.

Documentos

<p>1. Modelos de texto de bula revisados, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e suas atualizações, se aplicável.</p> <p>2. Modelos de rotulagem e embalagem revisados, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações, se aplicável.</p> <p>3. Dados de caracterização demonstrando a comparabilidade da forma farmacêutica e/ou formulação.</p> <p>4. Descrição e composição da forma farmacêutica se houver alterações na composição ou dose.</p>
<p>5. Justificativa para os componentes do produto terminado, conforme apropriado (por exemplo, escolha dos excipientes, compatibilidade da substância ativa e excipientes, lixiviados, compatibilidade com a nova embalagem primária).</p> <p>6. Informações sobre a fórmula do lote, processos de fabricação e controles de processo, controles de etapas críticas e intermediários, resultados de validação do processo.</p>
<p>7. Controle de excipientes se novos excipientes forem propostos (por exemplo, especificação).</p> <p>8. Informações sobre especificação, procedimentos analíticos (se novos métodos analíticos forem usados), validação de procedimentos analíticos (se novos métodos analíticos forem usados), análise dos lotes (certificados de análise para três lotes consecutivos em escala comercial devem ser</p>

<p>fornecidos). Para produtos com múltiplas quantidades de substância ativa na forma farmacêutica, tamanhos de recipiente ou volume de envase, pode ser aceito agrupamento (<i>bracketing</i>), se tecnicamente justificado.</p>
<p>9. Informações sobre a embalagem primária e lixiviáveis e extraíveis, se qualquer componente da embalagem primária for alterado (por exemplo, descrição do material de composição da embalagem e resumo das especificações), incluindo a especificação do novo acondicionamento em caso de alteração.</p>
<p>10. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por no mínimo 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do produto terminado e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.</p>
<p>11. Dados de estudos clínicos ou justificativa da sua não realização.</p> <p>12. Código de barras GTIN para as novas apresentações, se aplicável.</p> <p>13. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.</p>

Descrição e composição: alteração do diluente

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
37. Alteração do diluente, compreendendo:			
a. Alteração no processo de fabricação do diluente	Nenhuma	1-6	Moderada
	1, 2	1-4, 6	Menor
b. Substituição ou inclusão de fornecedor do diluente	Nenhuma	1-9	Moderada

	1-2	1-3, 6-9	Menor
c. Exclusão de fornecedor do diluente	Nenhum a	9	Menor
d. Alteração de instalação de fabricação do diluente (dentro da mesma empresa já aprovada)	1, 2	1, 3, 6, 9	Menor
e. Inclusão de linha de envase do diluente	1, 2, 3	1, 3, 6	Menor
f. Exclusão de diluente	Nenhum a	7, 8, 10	Menor (*)
Condições			
<ol style="list-style-type: none"> O diluente é água para injetáveis ou solução salina (incluindo soluções salinas tamponadas) – ou seja, não inclui ingrediente com atividade funcional (por exemplo, um conservante), e não há mudança em sua composição. Não há alteração da especificação do produto acabado, após a reconstituição, para fora dos limites aprovados. A inclusão da linha de envase do diluente está em uma instalação de envase aprovada pela Anvisa. 			
Documentos			
<ol style="list-style-type: none"> Fluxograma (incluindo controles de processo e em processo) do(s) processo(s) de fabricação proposto(s) e uma descrição narrativa resumida do(s) processo(s) de fabricação proposto(s). Especificação atualizada do diluente. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes consecutivos do diluente fabricados em escala comercial do diluente pré e pós- alteração. Os resultados comparativos dos testes pré- alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Resultados de estabilidade para pelo menos três lotes de diluente produzido em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do diluente e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados. 			

5. Dados de estabilidade atualizados do produto reconstituído com o novo diluente, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020 e suas atualizações.

6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o local de fabricação do diluente.

7. Modelos de texto de bula revisados, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e suas atualizações, se aplicável.

8. Modelos de rotulagem e embalagem revisados, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações, se aplicável.

9. Lista atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do diluente.

10. Código de barras GTIN para as novas apresentações.

Descrição e composição: adjuvante

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
<p>Nota: Alteração no tipo/estrutura de um adjuvante químico, no tipo de adjuvante biológico ou em um componente de um adjuvante biológico pode exigir a apresentação de uma nova submissão de solicitação de registro. Os detentores de registro são encorajados a entrar em contato com a Anvisa para mais orientações.</p>			
38. Alteração do adjuvante químico/sintético, envolvendo:			
a. Alteração do fornecedor	Nenhuma	4, 5, 10, 11, 13	Moderada
	1-3	5, 13	Menor
b. Alteração no processo de fabricação	Nenhuma	3-5, 10, 11, 13	Moderada
	1, 2	5, 13	Menor
c. Alteração na especificação (incluindo testes e/ou procedimentos analíticos)	Nenhuma	7-11, 13	Moderada
	1, 3	7-9, 13	Menor
39. Alteração do adjuvante biológico, envolvendo:			
a. Alteração do fornecedor	Nenhuma	1-7, 10-13	Maior
b. Alteração no processo de fabricação	Nenhuma	1-7, 10-13	Maior

	4	-7, 10-13	Moderada
c. Alteração na especificação (incluindo testes e/ou procedimentos analíticos)	Nenhuma	-10, 13	Moderada
	1, 3	7, 8, 13	Menor

Condições

1. As especificações do adjuvante são iguais ou mais restritas que os limites aprovados.
2. O adjuvante é um sal de alumínio.
3. A alteração na especificação consiste na inclusão de um novo teste ou de uma alteração menor em um procedimento analítico.
4. Não há alteração no fabricante e/ou fornecedor do adjuvante.

Documentos

<p>Informação de avaliação de risco em relação à contaminação potencial com agentes adventícios (por exemplo, impacto na remoção/inativação viral e risco de EEB/EET.</p> <p>Informações sobre a qualidade e controles dos materiais (por exemplo, matérias-primas, materiais de partida) usados na fabricação do adjuvante proposto.</p> <p>Fluxograma e uma breve descrição narrativa do(s) processo(s) de fabricação proposto(s), bem como informações sobre os controles realizados nas etapas críticas do processo de fabricação e nos intermediários do adjuvante proposto.</p>
<p>Relatórios do estudo de validação (por exemplo, fabricação do adjuvante), a menos que tecnicamente justificado.</p> <p>Descrição das propriedades gerais, incluindo estabilidade e dados de caracterização do adjuvante, conforme apropriado.</p>
<p>Comparabilidade do adjuvante pré e pós-alteração em relação a propriedades físico-químicas, atividade biológica, pureza, impurezas e contaminantes, se aplicável. Estudos de ponte não clínicos e / ou clínicos ocasionalmente podem ser necessários quando os dados de qualidade são insuficientes para estabelecer a comparabilidade. A extensão e a natureza dos estudos clínicos e não clínicos devem ser determinadas caso a caso, levando em consideração os resultados de comparabilidade da qualidade, a natureza e nível de conhecimento do adjuvante, informações clínicas e não-clínicas relevantes, dados já existentes e aspectos do uso da vacina.</p> <p>Especificações atualizadas do adjuvante (procedimentos analíticos atualizados, se aplicável).</p>
<p>Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>Relatórios de validação ou de qualificação de procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de liberação em um formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes</p>

<p>consecutivos do produto terminado fabricados em escala comercial com o adjuvante pré e pós- alteração, se aplicável. Os resultados comparativos dos testes pré- alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis.</p>
<p>11. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós- alteração para pelo menos três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas no adjuvante e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos para pelo menos três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas no adjuvante. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré- alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do produto terminado e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.</p>
<p>12. Dados de estudos clínicos e/ou não clínicos ou justificativa da sua ausência, se aplicável.</p>
<p>13. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.</p>

Fabricação

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
40. Alteração do <i>design space</i> aprovado, compreendendo:			
a. Estabelecimento de um novo <i>design space</i>	Nenhuma	1, 2	Maior
b. Expansão do <i>design space</i> aprovado	Nenhuma	1, 2	Maior

c. Redução no <i>design space</i> aprovado (qualquer mudança que reduza ou limite os intervalos dos parâmetros usados para definir o <i>design space</i>)	1	1, 2	Menor
Condições			
1. A redução no <i>design space</i> não é necessária por problemas recorrentes surgidos durante a fabricação.			

Documentos
<p>1. Dados de desenvolvimento farmacêutico para subsidiar o estabelecimento ou alterações no <i>design space</i>.</p> <p>2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o local de fabricação do produto terminado e seus intermediários, quando houver.</p>

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado, como:			
a. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado (incluindo formulação e/ou envase e embalagem primária)	Nenhuma	1-7, 9	Maior
	1-3	1-3, 5-9	Menor
b. Substituição ou inclusão de uma instalação de fabricação do produto em sua embalagem secundária, incluindo embalagem secundária funcional	2, 3	1-3, 9	Menor (*)
c. Exclusão de uma instalação de fabricação do produto terminado na embalagem primária ou secundária	4	9	Menor (*)
Condições			
<ol style="list-style-type: none"> 1. A instalação de fabricação proposta é um local aprovado para formulação e/ou envase de produtos biológicos para o mesmo detentor de registro. 2. Não há alteração na composição, no processo de fabricação nem na especificação do produto terminado. 3. Não há alteração na embalagem primária nem nas condições de armazenamento. 4. Deve permanecer pelo menos um local de fabricação, previamente aprovado, desempenhando a mesma função daquele a ser excluído. 			
Documentos			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nome, endereço e etapas de fabricação na instalação proposta. 2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, quando houver. 3. Confirmação de que o processo de fabricação do produto terminado não foi alterado ou submissão da descrição da alteração do processo, caso o mesmo tenha sido alterado. 4. Descrição comparativa do processo de fabricação, se diferente do processo aprovado, e informações sobre os controles realizados nas etapas críticas e no intermediário do produto terminado proposto. 			

<p>5. Resumo dos estudos e resultados da validação de processo.</p> <p>6. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial do produto terminado pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Para produtos com múltiplas quantidades de substância ativa na forma farmacêutica, tamanhos de recipiente ou volume de envase, pode ser aceito agrupamento (<i>bracketing</i>), se tecnicamente justificado.</p>
<p>7. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para, pelo menos, três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses para, pelo menos, três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados</p>
<p>8. comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do produto terminado e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.</p>
<p>9. Justificativa para considerar o local de fabricação proposto para formulação ou envase como equivalente.</p> <p>10. Lista atualizada com a relação do(s) local(is) de fabricação do produto terminado.</p>

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
42. Alteração do processo de fabricação do produto terminado, como:			
a. Aumento da escala do processo de fabricação na etapa de formulação ou envase	Nenhuma	1-6, 9	Maior

	1-4, 6	-6, 9	Menor
b. Inclusão ou substituição de equipamento (por exemplo, tanque de formulação, carcaça filtrante, bico de envase, liofilizador)	Nenhuma	-7, 9	Moderada
	5	, 7-9	Menor
c. Inclusão de uma nova escala contida no intervalo de escalas já aprovadas ou diminuição de escala do processo de fabricação	Nenhuma	, 3-5, 9	Moderada
	1-4, 6	, 4, 9	Menor
d. Inclusão, exclusão ou alteração de etapa de produção	Nenhuma	-6, 9	Moderada
Condições			
<p>1. A escala proposta utiliza equipamento(s) equivalente(s) ao(s) equipamento(s) aprovado(s). <i>Nota: A mudança no tamanho do equipamento não é considerada como equipamento equivalente.</i></p> <p>2. As alterações no processo de fabricação ou nos controles em processo são somente aquelas necessárias para a mudança no tamanho do lote (por exemplo, a mesma formulação, controles e procedimentos operacionais padrão são utilizados).</p> <p>3. A alteração não é devida a eventos recorrentes surgidos durante a fabricação ou a questões de estabilidade.</p>			
<p>4. Não há alteração no princípio dos procedimentos de esterilização do produto terminado.</p> <p>5. Substituição de equipamento por equipamento equivalente; a alteração é considerada do mesmo tipo “semelhante por semelhante” (ou seja, em termos de material de contato com o produto, tamanho do equipamento e princípios de operação).</p> <p>6. A alteração não afeta a etapa de liofilização.</p>			
Documentos			
<p>1. Descrição comparativa do processo de fabricação, se diferente do processo aprovado, e informações sobre os controles realizados nas etapas críticas e no intermediário do produto terminado proposto.</p> <p>2. Informações sobre os testes de controle em processo, se aplicável.</p> <p>3. Resultados da validação de processo, conforme apropriado.</p>			
<p>4. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial do produto terminado pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Para produtos com múltiplas quantidades de substância ativa na forma farmacêutica, tamanhos de recipiente ou volume de envase, pode ser aceito agrupamento (<i>bracketing</i>), se tecnicamente justificado.</p>			

5. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses para pelo menos três lotes do produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser

aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do produto terminado e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

6. Informações sobre extraíveis e lixiviáveis, conforme aplicável.

7. Informações sobre o novo equipamento e comparação com o equipamento anterior em relação aos princípios de operação e especificações.

8. Justificativa para classificação do equipamento como equivalente, se aplicável.

9. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
43. Alteração nos testes de controle em processo e/ou critérios de aceitação aplicados durante o processo de fabricação ou nos intermediários, como:			
a. Estreitamento dos limites em processo aprovados	2, 3, 6	1, 4, 8	Menor
b. Inclusão ou substituição de testes em processo	2, 3, 5	1-5, 8	Menor
c. Exclusão de um teste em processo não significativo	2-4	1, 4, 7, 8	Menor
d. Ampliação dos limites em processo aprovados	Nenhuma	1-4, 6, 8	Moderada
	1-3	1, 4, 5, 8	Menor
e. Exclusão de um teste em processo que pode ter efeito significativo na qualidade do produto terminado	Nenhuma	1, 4, 6, 8	Moderada
f. Inclusão ou substituição de um teste em processo devido a problemas de segurança ou qualidade	Nenhuma	1-4, 6, 8	Moderada

<p>44. Alteração do local de teste dos controles em processo</p> <p><i>Nota: a transferência do teste dos controles em processo para uma unidade que já possui</i></p> <p><i>CBPF válido emitido pela Anvisa no registro atual não é considerada uma alteração reportável, mas deve ser tratada com alteração menor de BPF.</i></p>	<p>-3, 5, 6</p>	<p>8</p>	<p>Menor</p>
<p>Condições</p>			
<p>1. Não há mudança nas especificações do produto terminado para fora dos limites aprovados.</p> <p>2. Não há mudança no perfil de impurezas do produto terminado para fora dos limites aprovados.</p> <p>3. A mudança não é necessária devido a eventos recorrentes surgidos durante a fabricação ou por questões de estabilidade.</p> <p>4. O teste não se refere a um atributo crítico de qualidade (por exemplo, conteúdo, impureza, quaisquer outras características físicas críticas ou pureza microbiana).</p> <p>5. Não há mudança nos controles em processo para fora dos limites aprovados.</p> <p>6. O procedimento do teste permanece o mesmo ou as alterações no procedimento do teste são menores.</p>			
<p>Documentos</p>			
<p>1. Informação revisada dos controles realizados nas etapas críticas do processo de fabricação e nos intermediários do produto terminado proposto.</p> <p>2. Especificação do produto terminado atualizada, se alterada.</p> <p>3. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>4. Tabela comparativa ou descrição, quando aplicável, de testes e/ou limites em processo pré e pós-alteração.</p>			
<p>5. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo, para um lote em escala de produção comercial do produto terminado pré e pós-alteração (certificados de análise devem ser apresentados). Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Os dados dos próximos dois lotes em escala comercial devem ser disponibilizados, quando requisitados pela Anvisa, devendo a Agência ser comunicada pelo detentor do registro, caso os resultados estejam fora da especificação (com as providências propostas). O uso de lotes em menor escala pode ser aceitável quando justificado.</p>			
<p>6. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo para, pelo</p>			

menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial do produto terminado pré e pós-alteração (certificados de análise devem ser apresentados). Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis.

7. Informações de avaliação de risco demonstrando que o atributo não é significativo.

8. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
45. Alteração na especificação ou nos procedimentos analíticos usados para liberação do excipiente, envolvendo:			
a. Exclusão de um teste ou especificação	5, 8	1, 4, 5	Menor
b. Inclusão de um teste ou especificação	4, 7	1-5	Menor
c. Substituição de um procedimento analítico	1-3	1-5	Menor
d. Alteração de um procedimento analítico aprovado	1-3, 6, 7	1-5	Menor
e. Alteração de um procedimento analítico interno para um procedimento analítico compendial reconhecido pela Anvisa	Nenhuma	1-3, 5	Menor
f. Ampliação da especificação aprovada	Nenhuma	1, 4, 5	Moderada
g. Estreitamento da especificação aprovada	3, 4, 6, 7	1, 4, 5	Menor
Condições			
<p>1. Os resultados da validação/verificação do método demonstram que o procedimento analítico proposto é pelo menos equivalente ao procedimento analítico aprovado.</p> <p>2. O novo procedimento analítico mantém ou melhora a precisão, exatidão, especificidade e sensibilidade.</p> <p>3. A alteração está dentro da faixa de critérios de aceitação aprovada ou foi realizada para refletir a nova especificação da monografia farmacopeica para o excipiente.</p> <p>4. Os critérios de aceitação para o solvente residual estão dentro dos limites de aceitação reconhecidos ou aprovados (por exemplo, dentro dos limites do ICH para um solvente residual Classe 3, ou requisitos farmacopeicos).</p>			

5. O teste excluído demonstrou ser desnecessário em comparação com os demais testes ou não é mais um requisito farmacopeico.

6. O princípio do procedimento analítico permanece o mesmo, ou as alterações no procedimento do teste são menores.

7. A alteração não é devida a eventos inesperados surgidos durante a fabricação (por exemplo, nova impureza não qualificada, alteração nos limites totais de impurezas).

8. Um procedimento analítico alternativo já está aprovado para o atributo especificado ou teste e este procedimento não foi incluído por meio de uma submissão de alteração menor.

Documentos

1. Especificação do excipiente atualizada.

2. Resultados da validação/verificação do novo procedimento analítico.

3. Resultados de estudo de equivalência entre o método aprovado e o método proposto.

4. Dados que justifiquem as especificações propostas (por exemplo, demonstração da adequabilidade da monografia ao controle do excipiente e potencial impacto no desempenho do produto terminado).

5. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
46. Alteração na monografia (ou seja, especificação) do excipiente	Nenhuma	1-5	Moderado
	1-5	1-5	Menor

Condições

1. A alteração é de uma monografia interna para uma monografia farmacopeica reconhecida.

2. A alteração é realizada exclusivamente para atender a uma monografia farmacopeica reconhecida.

3. Não há alteração nas especificações das propriedades funcionais do excipiente para fora da faixa aprovada, e não há alteração que resulte em um impacto potencial no desempenho do produto terminado.

4. Não há exclusão de teste ou ampliação dos critérios de aceitação das especificações aprovadas, exceto para atender a uma monografia farmacopeica reconhecida.

5. Não há exclusão ou alteração de procedimento analítico, exceto para atender a uma monografia farmacopeica de compêndio oficial

reconhecido pela Anvisa.
Documentos
<p>1. Especificação do excipiente atualizada.</p> <p>2. Quando a alteração for de um método analítico interno para um procedimento compendial reconhecido pela Anvisa, apresentar resultados de estudo de equivalência entre o método interno e o método compendial.</p> <p>3. Dados que justifiquem as especificações propostas para o excipiente (por exemplo, demonstração da adequabilidade da monografia ao controle do excipiente e potencial impacto no desempenho do produto terminado).</p> <p>4. Declaração de que a consistência da qualidade e do processo de produção do excipiente é mantida.</p> <p>5. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.</p>

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
<p>47. Alteração na fonte de um excipiente de origem vegetal ou sintética para humana ou animal que possa representar um risco viral ou de Encefalopatia</p> <p>Espongiforme Transmissível (EET)</p>	Nenhuma	2-7, 10	Maior
<p>48. Alteração na fonte de um excipiente com risco de transmissão de EET (por exemplo, animal) para vegetal ou sintética</p>	Nenhuma	1, 3, 5, 6, 10	Menor
<p>49. Substituição de um excipiente com risco de transmissão de EET por outro também com risco de transmissão de EET (por exemplo, diferente origem animal, diferente país de origem)</p>	5, 6	2-7, 10	Menor
<p>50. Alteração no processo de fabricação de um excipiente biológico</p>	Nenhuma	2-7, 10	Maior
	2	2-7, 10	Moderada
	1, 2	2-7, 10	Menor
<p>51. Alteração do fornecedor de excipiente derivado de plasma</p>	Nenhuma	3-8, 10	Maior

	3, 4	5, 6, 9, 10	Menor
--	------	-------------	-------

52. Alteração do fornecedor de um excipiente não biológico ou biológico não derivado de plasma	Nenhuma	2, 3, 5-7, 10	Menor
	1, 5, 6	3, 10	Menor
53. Alteração no local de teste do excipiente <i>Nota: a transferência do teste para uma instalação diferente dentro de um local aprovado no registro atual não é considerada uma mudança reportável, mas deve ser tratada com alteração menor de BPF.</i>	Nenhuma	0	Menor
Condições			
<p>1. Não há alteração na especificação do excipiente ou do produto terminado para fora dos limites aprovados.</p> <p>2. A alteração não diz respeito a excipiente derivado de plasma humano.</p> <p>3. O excipiente derivado de plasma humano do novo fornecedor é um produto registrado na Anvisa e nenhuma alteração no processo de fabricação foi realizada pelo fornecedor do novo excipiente desde a última aprovação pela Anvisa.</p>			
<p>4. O excipiente não influencia a estrutura ou conformação da substância ativa.</p> <p>5. O excipiente com risco de transmissão de EET possui um certificado de adequação a EET, conforme legislação específica vigente, e apresenta risco equivalente ou menor do que o material previamente aprovado.</p> <p>6. Qualquer novo excipiente que não requeira avaliação de dados de segurança viral.</p>			
Documentos			
<p>1. Declaração do fabricante do excipiente de que o excipiente é inteiramente de origem vegetal ou sintética.</p> <p>2. Detalhes sobre a origem do excipiente (por exemplo, espécie animal, país de origem) e as etapas realizadas durante o processamento para minimizar o risco de exposição à EET.</p> <p>3. Demonstração de comparabilidade em termos de propriedades físico-químicas e perfil de impurezas entre o excipiente proposto e o aprovado.</p> <p>4. Informação revisada sobre o processo de fabricação, controles realizados nas etapas críticas do processo de fabricação e sobre os intermediários do excipiente proposto.</p>			
<p>5. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de controle em processo e liberação em um formato tabular comparativo do excipiente pré e pós-alteração para, pelo menos, três lotes fabricados em escala comercial.</p>			
<p>6. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para, pelo menos, três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de</p>			

longa duração de pelo menos 6 meses também devem ser fornecidos para, pelo menos, três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis.

O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do produto terminado e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

7. Informações sobre avaliação do risco relacionado a potencial contaminação com agentes adventícios (por exemplo, impacto nos estudos de remoção/inativação viral, ou risco de EEB/EET), incluindo documentação de segurança viral, quando necessária.

8. Dados completos de fabricação e segurança clínica para subsidiar o uso do excipiente derivado de plasma humano proposto.

9. Carta do fornecedor certificando que não foram efetuadas alterações no excipiente derivado do plasma em comparação com o produto correspondente atualmente registrado na Anvisa.

10. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.

Controle

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
<p>54. Transferência de atividade de controle de qualidade (liberação e estabilidade) do produto terminado, envolvendo:</p> <p><i>Nota: A transferência de testes para uma instalação diferente dentro de um local de fabricação que possui CBPF válido emitido pela Anvisa no registro atual não é considerada uma alteração reportável, devendo ser tratada como uma mudança menor de BPF.</i></p>			
a. Transferência de atividade de controle de qualidade para uma nova empresa não aprovada no registro.	Nenhuma	1-3	Menor
Condições			
1. Nenhuma			
Documentos			

1. Informações demonstrando a qualificação de transferência de tecnologia para os ensaios não farmacopeicos ou verificação para ensaios farmacopeicos.
2. Lista atualizada com a relação do(s) local(is) de testes de controle de qualidade.
3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
55. Alteração na monografia farmacopeica/interna (especificações) do produto terminado, envolvendo:			
a. Alteração de uma monografia farmacopeica para uma monografia interna	Nenhuma	1-6	Moderada
b. Alteração de uma monografia interna para uma monografia farmacopeica ou de uma monografia farmacopeica para uma monografia farmacopeica diferente	1-4	1-4, 6	Menor
56. Alteração de especificação do produto terminado para cumprir com uma monografia farmacopeica atualizada	1-2	1-3, 6	Menor
Condições			
<ol style="list-style-type: none"> 1. A alteração é realizada exclusivamente para atender a uma monografia farmacopeica. 2. Não há alterações nas especificações do produto terminado para fora dos intervalos aprovados. 3. Não há exclusão de testes ou ampliação dos critérios de aceitação das especificações aprovadas, exceto para atender a uma monografia farmacopeica. 4. Não há exclusões ou alterações em quaisquer procedimentos analíticos, exceto para atender a uma monografia farmacopeica. 			
Documentos			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações. 2. Especificações atualizadas do produto terminado. 3. Resultados comparativos entre o procedimento analítico aprovado e o proposto. 4. Relatórios de validação ou verificação, conforme o caso, quando novos procedimentos analíticos forem utilizados. 5. Dados que justifiquem a especificação proposta. 			

6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
57. Alteração na estratégia de controle do produto terminado, envolvendo:			
a. Alteração de testes no produto terminado para controles a montante (<i>upstream</i>) (por exemplo, teste de liberação em tempo real, tecnologia analítica em processo)	Nenhuma	1-6	Maior
b. Inclusão de um novo atributo crítico de qualidade na estratégia de controle	Nenhuma	1-6	Moderada
c. Exclusão de um atributo crítico de qualidade da estratégia de controle	Nenhuma	1, 5, 6	Moderada
Condições			
Nenhuma			
Documentos			
1. Informações atualizadas sobre os controles realizados nas etapas críticas do processo de fabricação e nos intermediários do produto terminado. 2. Especificações para o produto terminado atualizadas. 3. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados. 4. Relatórios de validação de procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam utilizados para monitorar o novo atributo crítico de qualidade na liberação. 5. Dados que justifiquem cada alteração proposta na estratégia de controle. 6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.			

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado, envolvendo:			
<i>Nota: Esta alteração também se aplica ao diluente.</i>			

a. Exclusão de um teste ou de um critério de aceitação	Nenhuma	1, 6-8	Moderada
b. Inclusão de um teste	1, 2, 7	1-3, 5,	Menor
c. Substituição de um procedimento analítico	Nenhuma	1-5, 8	Moderada
	4, 5, 8	1-5, 8	Menor
d. Alterações no procedimento analítico aprovado	Nenhuma	1-5, 8	Moderada
	1, 3-5	1-5, 8	Menor
e. Alteração de um procedimento analítico interno para um procedimento analítico de um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa	Nenhuma	1-5, 8	Moderada
	1, 5	1-3, 8	Menor
f. Ampliação de um critério de aceitação aprovado	Nenhuma	1, 5, 7,	Moderada
g. Estreitamento de um critério de aceitação aprovado	1, 3, 6, 7	1, 5, 8	Menor
Condições			
<p>1. Não há alteração nos critérios de aceitação para fora dos limites aprovados para os ensaios aprovados usados na liberação ou estabilidade.</p> <p>2. A inclusão do teste não se destina a monitorar novas impurezas.</p> <p>3. O método de análise é o mesmo e baseia-se na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, mudança no comprimento ou temperatura da coluna, mas não em um tipo diferente de coluna ou método) e nenhuma nova impureza é detectada.</p> <p>4. O procedimento analítico modificado mantém ou melhora os parâmetros de desempenho do método.</p>			
<p>5. A alteração não se refere ao teste de potência.</p> <p>6. Os critérios de aceitação para o solvente residual estão dentro dos limites de aceitação reconhecidos ou aprovados (por exemplo, dentro dos limites do ICH para um solvente residual Classe 3, ou requisitos farmacopeicos).</p>			
<p>7. A alteração não é devida a eventos inesperados surgidos durante a fabricação (por exemplo, nova impureza não qualificada ou no conteúdo de impurezas para fora dos limites aprovados).</p> <p>8. A alteração é de um ensaio farmacopeico para outro ensaio farmacopeico ou o detentor do registro demonstrou uma maior compreensão da relação entre os parâmetros do método e seu desempenho, por meio de uma abordagem de desenvolvimento sistemático, incluindo estudos de robustez.</p>			
Documentos			

<p>1. Especificações atualizadas para o produto terminado.</p> <p>2. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p>
<p>3. Relatórios de validação ou qualificação, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>4. Resultados comparativos que demonstrem que os procedimentos analíticos aprovados e propostos são equivalentes.</p>
<p>5. Dados que justifiquem a alteração do procedimento analítico (por exemplo, demonstração da adequação do procedimento analítico no monitoramento do produto terminado, incluindo os produtos de degradação) ou da alteração da especificação (por exemplo, demonstração da adequação do critério de aceitação revisado para o controle do produto terminado).</p> <p>6. Dados que justifiquem a exclusão do teste (por exemplo, demonstração da adequação da nova especificação para o controle do produto terminado).</p> <p>7. Evidência documentada de que a consistência da qualidade e do processo de produção é mantida.</p> <p>8. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, quando houver.</p>

Padrões de referência

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
59. Substituição do padrão de referência primário	Nenhuma	1-3	Moderada
60. Alteração do padrão de referência farmacopeico ou internacional para padrão de referência interno (sem relação com padrão internacional)	Nenhuma	1-3	Moderada
61. Alteração do padrão de referência de interno (sem relação com o padrão internacional) para padrão farmacopeico ou internacional	3	1-3	Menor
62. Qualificação de um novo lote de padrão de referência em relação ao padrão de referência aprovado (incluindo a qualificação de um novo lote de um padrão de referência secundário em relação ao padrão primário aprovado)	1	2, 3	Menor
63. Alteração no protocolo de	Nenhuma	3, 4	Moderada

qualificação do padrão de referência (exceto para vacina bacteriana ou viral, toxina bacteriana ou hemoderivado)	4	3, 4	Menor
---	---	------	-------

64. Alteração no protocolo de qualificação do padrão de referência interno para vacina bacteriana ou viral, toxina bacteriana ou

hemoderivado, envolvendo:			
a. Um padrão de referência usado em um teste qualitativo	Nenhuma	, 4	Menor
b. Um padrão de referência usado em um teste físico-químico	4	, 4	Menor
c. Um padrão de referência usado em teste semiquantitativo ou ensaio biológico quantitativo.	4-6	, 4	Menor
65. Ampliação do prazo de validade ou período de reteste do padrão de referência.	2	, 5	Menor
Condições			
<p>1. Qualificação do novo padrão de referência está de acordo com um protocolo aprovado.</p> <p>2. A ampliação do prazo de validade do padrão de referência está de acordo com um protocolo aprovado.</p> <p>3. O padrão de referência é usado para um teste físico-químico.</p> <p>4. O protocolo é considerado mais restritivo, ou seja, adição de novos testes ou estreitamento de critérios de aceitação.</p> <p>5. O padrão de referência não é usado para calcular a potência da substância ativa ou intermediário.</p> <p>6. O padrão de referência não é usado para gerar a curva de calibração em teste para um atributo crítico de qualidade ou parâmetro crítico do processo.</p>			
Documentos			
<p>1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações.</p> <p>2. Dados de qualificação dos padrões de referência propostos (por exemplo, fonte, caracterização, certificado de análise, dados de comparabilidade com o padrão atual).</p> <p>3. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.</p> <p>4. Protocolo atualizado de qualificação do padrão de referência.</p> <p>5. Resumo dos testes de estabilidade e resultados para subsidiar a ampliação do prazo de validade do padrão de referência.</p>			

Sistema de Acondicionamento

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo	Nenhuma	1-7, 13	Moderada

revestimento, tampa, tipo de vidro) <i>Nota: A inclusão ou substituição de uma embalagem primária (por exemplo, a inclusão de uma seringa preenchida, quando a apresentação aprovada é um frasco) é considerada uma alteração na apresentação (ver alteração 36d).</i>	4	3, 7, 13	Menor
	1-3	3, 13	Menor
67. Alteração de uma embalagem reutilizável para uma embalagem descartável sem alteração no material de contato com o produto (por exemplo, alteração de caneta reutilizável para caneta descartável) ou inclusão/substituição da embalagem secundária funcional (por exemplo, alteração da caneta)	Nenhuma	1, 3, 6, 7-14	Moderada
68. Exclusão de uma embalagem	Nenhuma	1, 13	Menor (*)
69. Alteração do material da embalagem secundária	Nenhuma	1, 3, 7, 13	Menor

Condições

1. Não há mudança no tipo ou composição do material da embalagem primária.
2. Não há alteração na forma ou nas dimensões da embalagem primária.
3. A mudança é realizada apenas para melhorar a qualidade da embalagem primária e não modifica o material de contato com o produto (por exemplo, aumento da espessura do frasco de vidro sem alterar as dimensões internas).
4. A parte modificada não está em contato com o produto terminado.

Documentos

1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações.
2. Para produtos esterilizados, resultados da validação de processo, a menos que

adequadamente justificado.

3. Dossiê atualizado contendo informações sobre a embalagem proposta, conforme apropriado (por exemplo, descrição, composição dos materiais da embalagem primária).

4. Resultados demonstrando proteção contra vazamento, ausência de lixiviáveis, compatibilidade com o produto e resultados de testes de toxicidade e reatividade biológica.

5. Descrição dos lotes e resumo dos resultados dos testes de liberação em formato tabular comparativo para, pelo menos, três lotes consecutivos fabricados em escala comercial do produto terminado pré e pós-alteração. Os resultados comparativos dos testes pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; dados históricos relevantes são aceitáveis. Para produtos com múltiplas quantidades de substância ativa na forma farmacêutica, tamanhos de recipiente ou volume de envase, pode ser aceito agrupamento (*bracketing*), se tecnicamente justificado.

6. Resultados comparativos de estabilidade pré e pós-alteração para pelo menos três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas e armazenados sob condições de estresse e/ou aceleradas por um mínimo de 3 meses. Os resultados de estabilidade de longa duração de pelo menos 6 meses para pelo menos três lotes de produto terminado produzidos em escala comercial com as alterações propostas também devem ser fornecidos. A possibilidade de apresentação de dados de estabilidade de longa duração de 3 meses pode ser aceitável, se adequadamente justificada (por exemplo, pode ser demonstrado que o efeito relevante, se presente, já pode ser observado dentro de 3 meses). Os resultados comparativos dos

testes de estabilidade pré-alteração não precisam ser gerados simultaneamente; resultados históricos relevantes para lotes no programa de estabilidade são aceitáveis. O fabricante deve se comprometer a realizar estudos de estabilidade de longa duração completos para confirmar o prazo de validade do produto terminado e relatar à Anvisa qualquer falha nesses estudos. Matrização, agrupamento, uso de lotes de menor escala e/ou uso de menos de três lotes podem ser aceitáveis quando tecnicamente justificados.

7. Informações que demonstrem a adequabilidade da embalagem proposta em relação a suas propriedades relevantes (por exemplo, extraíveis e lixiviáveis, estudos de fotoestabilidade, resultados de estudos de interação demonstrando preservação da integridade da proteína e manutenção da esterilidade para produtos estéreis; esterilidade em embalagens multidoso, testes com usuários, conforme o caso).

8. Características da embalagem secundária funcional (descrição, testes e especificações).

9. Testes e relatórios de qualificação (por exemplo, em caso de caneta, avaliação de exatidão da dose, taxa de injeção, frequência de injeção e precisão).

10. Informações complementares, se aplicável, incluindo fotos ou vídeo com demonstração de uso, informação se a embalagem já é usada em algum produto já registrado,

11. Resultados de estabilidade da embalagem secundária funcional demonstrando que a mesma é compatível com o prazo de validade do produto terminado.
12. Avaliação do desempenho da nova embalagem secundária funcional frente àquela utilizada nos estudos clínicos.
13. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.
14. Código de barras GTIN para as novas apresentações, se aplicável.

Estabilidade

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
70. Alteração do prazo de validade do produto terminado, envolvendo: <i>Nota: Alterações do prazo de validade do produto terminado não requerem peticionamento simultâneo de alteração de protocolo de estabilidade.</i>			
a. Ampliação (inclui ampliação do prazo de validade do produto terminado em sua embalagem comercial, do tempo de armazenamento após aberto, após reconstituição ou diluição)	Nenhuma	1-5	Moderada
b. Redução (inclui redução do prazo de validade do produto terminado em sua embalagem comercial, do tempo de armazenamento após aberto, após reconstituição ou diluição)	Nenhuma	1-5	Moderada
	1	1-5	Menor (*)
Condições			
1.A redução não é necessária por problemas recorrentes surgidos durante a fabricação ou estabilidade.			
Documentos			
1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações. 2. Condições de armazenamento e prazo de validade propostas(os), conforme apropriado. 3. Protocolo de estabilidade pós-registro atualizado.			
4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso. 5. Dados completos de estabilidade de longa duração cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos três lotes do produto terminado fabricados em escala comercial.			

Em circunstâncias especiais e com a concordância prévia da Anvisa, podem ser fornecidos resultados de estabilidade parciais e um compromisso de notificar a Anvisa sobre quaisquer falhas nos estudos de estabilidade de longa duração em andamento. Nesses casos, a extrapolação do prazo de validade deve ser feita de acordo com as diretrizes do guia ICH Q1E e suas atualizações.

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
71. Alteração do prazo de validade do diluente			
<i>Nota: Alterações do prazo de validade do diluente não requerem peticionamento simultâneo de alteração de protocolo de estabilidade do diluente.</i>			
a. Ampliação	Nenhuma	1-6	Moderada
	1, 2	1-6	Menor
b. Redução	Nenhuma	1-6	Moderada
	2	1-6	Menor
Condições			
<p>1.O diluente é água para injeção ou uma solução salina (incluindo soluções salinas tamponadas) - ou seja, não inclui um ingrediente com uma atividade funcional, como um conservante, e não há alterações em sua composição.</p> <p>2.A redução não é devida a problemas recorrentes surgidos durante a fabricação ou estabilidade.</p>			
Documentos			
<p>1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações.</p> <p>2. Condições de armazenamento e prazo de validade propostas(os), conforme apropriado.</p> <p>3. Protocolo de estabilidade pós-registro atualizado.</p>			

<p>4. Justificativa para alteração do protocolo de estabilidade pós-registro.</p> <p>5. Dados completos de estabilidade de longa duração cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos três lotes do diluente fabricados em escala comercial. Em circunstâncias especiais e com o acordo prévio com a Anvisa, podem ser fornecidos resultados de estabilidade parciais e um compromisso de notificar a Anvisa sobre quaisquer falhas nos estudos de estabilidade de longa duração em andamento. Nesses casos, a extrapolação do prazo de validade deve ser feita de acordo com as diretrizes do guia ICH Q1E e suas atualizações.</p> <p>6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o local de fabricação do diluente.</p>

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
72. Alteração no protocolo de estabilidade pós-registro do produto terminado e diluente,			

envolvendo:			
<i>Nota: Para alterações nas condições de armazenamento aplicar a alteração 73</i>			
a. Alteração substancial no protocolo de estabilidade pós-registro ou no compromisso de estabilidade como exclusão de teste ou substituição de procedimento analítico ou alteração da temperatura de armazenamento	Nenhuma	1-6	Moderada
b. Inclusão de teste(s) no protocolo de estabilidade pós-aprovação	1	1, 2, 4, 6	Menor
c. Exclusão de ponto(s) temporal(ais) de análise do protocolo de estabilidade pós-aprovação, dentro do prazo de validade aprovado	2	4, 6	Menor
d. Substituição do teste de esterilidade pelo teste de integridade da embalagem	Nenhuma	1, 2, 4-6	Moderada
	3	4-6	Menor
Condições			
<p>1. A inclusão do(s) teste(s) não é devida a questões de estabilidade ou à identificação de novas impurezas.</p> <p>2. A exclusão de ponto(s) temporal(ais) de análise é realizada de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020 e suas atualizações.</p> <p>3. O método usado para demonstrar a integridade da embalagem já foi aprovado como parte de uma petição prévia relacionada ao produto terminado.</p>			
Documentos			
<p>1. Resumos dos procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p>			

<p>2. Relatórios de validação ou qualificação de procedimentos analíticos, caso novos procedimentos analíticos sejam usados.</p> <p>3. Condições de armazenamento e prazo de validade propostas(os), conforme apropriado.</p> <p>4. Protocolo de estabilidade pós-registro atualizado e compromisso de estabilidade atualizados.</p> <p>5. Resultados comparativos que demonstrem que o procedimento analítico proposto é equivalente ou melhor que o procedimento aprovado, se aplicável.</p> <p>6. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários e diluente, conforme o caso.</p>
--

Descrição da alteração	Condições	Documentos	Categoria
73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído, envolvendo:			
a. Alteração da(s) condição(ões) de armazenamento para o produto biológico terminado (fechado ou após aberto), produto biológico reconstituído ou diluído (por exemplo, ampliação ou estreitamento de um critério de temperatura, inclusão ou alteração das condições da cadeia de temperatura controlada)	Nenhuma	1-4, 6	Moderada
b. Inclusão de uma advertência (por exemplo, “Não Congelar”)	Nenhuma	1, 2, 4, 5	Menor (*)
c. Exclusão de uma advertência (por exemplo, “Não Congelar”)	Nenhuma	1, 2, 4, 6	Moderada
Condições			
Nenhuma			
Documentos			
1. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações. 2. Condições de armazenamento e prazo de validade propostos. 3. Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade atualizados. 4. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.			

5. Dados completos de estabilidade em condições apropriadas, cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos um lote fabricado em escala comercial. 6. Dados completos de estabilidade em condições apropriadas, cobrindo o prazo de validade proposto para pelo menos três lotes fabricados em escala comercial. Em circunstâncias especiais e com a concordância prévia da Anvisa, podem ser fornecidos resultados de estabilidade parciais e um compromisso de notificar a Anvisa sobre quaisquer falhas nos estudos de estabilidade de longa duração em andamento. Nesses casos, a extrapolação do prazo de validade deve ser feita de acordo com as diretrizes do guia ICH Q1E e suas atualizações.

Atualização de cepas da vacina influenza sazonal

Descrição da Alteração	Condições	Documentos	Categoria
------------------------	-----------	------------	-----------

74. Atualização de cepa(s) de produção da vacina influenza sazonal	1, 2	1-11	Menor (*)
Condições			
<p>1. Não há alterações de qualidade ou de eficácia e segurança, textos de bula e de rotulagem que não estejam relacionadas à atualização anual de cepas da vacina influenza sazonal.</p> <p>2. A alteração está de acordo com o protocolo de atualização de cepas da vacina influenza sazonal previamente aprovado.</p>			
Documentos			
<p>1. Informações sobre a fonte dos vírus-semente.</p> <p>2. Histórico de passagens até o estabelecimento de vírus-sementes de trabalho.</p> <p>3. Resultados de testes de qualidade realizados para liberação de vírus-sementes de trabalho, incluindo confirmação de identidade.</p> <p>4. Protocolo e relatório da validação dos testes de identidade, atividade/potência.</p> <p>5. Protocolo e relatório da validação das etapas críticas do processo de fabricação da(s) substância(s) ativa(s).</p>			
<p>6. Protocolo do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração da(s) substância(s) ativa(s) e da vacina do período atual.</p> <p>7. Dados de estabilidade atualizados da(s) substância(s) ativa(s) e do produto terminado produzidos nos 2 (dois) períodos anteriores, se aplicável.</p> <p>8. Certificados de análise da(s) substância(s) ativa(s), incluindo confirmação de identidade e atividade/potência.</p> <p>9. Certificados de análise do produto terminado, incluindo quantificação de atividade/potência.</p> <p>10. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e</p>			
<p>Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações.</p> <p>11. Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido emitido pela Anvisa para o(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s), do produto terminado e seus intermediários, conforme o caso.</p>			

ANEXO II

Alterações de Eficácia e Segurança e Textos de Bula

<p>Descrição da alteração</p> <p><i>Nota 1: As alterações de texto de bula aqui descritas se aplicam àquelas não previstas como notificação de alteração de bula na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e suas atualizações.</i></p>	Documentos
---	-------------------

<i>Nota 2: Caso haja alteração na forma farmacêutica ou concentração do produto será requerido o peticionamento simultâneo da alteração 36.</i>	
75. Alteração da via de administração, envolvendo:	
a. Inclusão ou substituição da via de administração	1-6
b. Exclusão da via de administração	4, 5
76. Alteração de posologia	1-6
77. Alteração de indicação terapêutica, envolvendo:	
a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica <i>Nota: aplica-se a novas indicações e modificações de indicações aprovadas, por exemplo, linha de tratamento.</i>	1-6
b. Exclusão de indicação terapêutica	3-5
c. Ampliação de uso <i>Nota: refere-se à ampliação da população-alvo para uma indicação já aprovada.</i>	1-6
d. Restrição de Uso <i>Nota: refere-se à restrição de uma indicação já aprovada motivada por dados de eficácia ou segurança.</i>	3-5
78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	1 - 6

<i>Nota: refere-se à inclusão de outro medicamento biológico ou sintético no esquema terapêutico ou inclusão de informação sobre interação medicamentosa.</i>	
79. Alteração de eficácia e segurança de biossimilar com base em extrapolação dos dados do produto comparador ou de referência	7
80. Exclusão ou alteração de informações de segurança <i>Nota: Essa alteração se refere ao art. 17. da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 47/2009 e suas atualizações.</i> <i>Para a inclusão de informações de segurança, as bulas devem ser notificadas.</i>	3-5, 8
81. Exclusão de restrição de uso hospitalar	3-5, 8
82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	4, 5
Documentos	

1. Descrição da abordagem utilizada, resumo dos estudos realizados para avaliar o efeito da alteração na eficácia e/ou segurança do produto, incluindo a caracterização da população tratada, padrões da prática clínica (Protocolos Clínicos e Diretrizes de Tratamento) e disponibilidade de alternativas terapêuticas, caso aplicável.

2. Dados de estudos clínicos e/ou não clínicos.

3. Relatório de Farmacovigilância, se aplicável.

4. Modelos de texto de bula revisados, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e suas atualizações.

5. Modelos de rotulagem e embalagem revisados, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações, se aplicável.

6. Descrição, validação e evidências da adequabilidade dos métodos analíticos, bioanalíticos ou biológicos usados nos estudos clínicos, se aplicável.

7. Racional e dados de suporte para a extrapolação.

8. Racional e dados de suporte (dados clínicos e/ou de vida real) para a exclusão.

ANEXO III

Alterações Administrativas e Cancelamento de Registro

Descrição da alteração	Condições	Documentos
83. Alteração do nome comercial	1	1-2
84. Cancelamento de registro de apresentação <i>Nota: Refere-se ao cancelamento do registro de uma ou mais apresentações do produto.</i>	Nenhuma	Nenhum
85. Cancelamento de registro <i>Nota: Refere-se ao cancelamento do registro de todas as apresentações do produto.</i>	Nenhuma	Nenhum
Condições		
1. O produto não pode ter sido comercializado.		
Documentos		
1. Declaração de não comercialização do produto. 2. Modelos de bula e rotulagem do produto terminado revisados, se aplicável, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47/2009 e Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 e suas atualizações.		