

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 1	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				

1. INTRODUÇÃO

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 823, de 19 de outubro de 2023, institui o projeto-piloto de implementação do procedimento de avaliação otimizada, baseado em critérios de risco, para confirmação da adequação aos requisitos sanitários da documentação submetida à Anvisa em petições de registro e de mudanças pós-registro de medicamentos.

A referida RDC define diretrizes gerais do piloto de implementação do procedimento de avaliação otimizada baseado no risco sanitário para confirmação da adequação aos requisitos técnicos da documentação submetida à Anvisa em petições de registro e pós-registro de medicamentos.

Ainda, a RDC nº 823/2023 permite decisão padronizada para peticionamentos de registro e de modificações pós-registro de medicamentos, quando identificadas pendências, as quais devem ser classificadas de acordo com as definições da RDC mencionada e conforme diretrizes estabelecidas em Procedimento Operacional Padrão.

2. OBJETIVO

Estabelecer as diretrizes para avaliação e tomada de decisão de peticionamentos de registro e de modificações pós-registro de medicamentos, com base em critérios de risco.

3. ABRANGÊNCIA

Este procedimento se aplica a servidores da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) responsáveis pela avaliação de petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos.

4. REFERÊNCIAS

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002. Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 68, de 28 de março de 2003. Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 204, de 6 de julho de 2005. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.

Elaborador	Revisor Técnico	Revisor da Qualidade	Aprovador

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 2	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				

- 37 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 31,
38 de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de
39 Perfil de Dissolução Comparativo.
- 40 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 53,
41 de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de
42 produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas,
43 classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.
- 44 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 73,
45 de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de
46 medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.
- 47 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
48 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.
- 49 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
50 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos,
51 certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento,
52 diagnóstico ou prevenção de doenças raras.
- 53 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
54 318, de 6 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade
55 de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.
- 56 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
57 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de
58 Medicamentos.
- 59 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
60 677, de 28 de abril de 2022. Dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente
61 carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.
- 62 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
63 753, de 28 de setembro de 2023. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com
64 princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e
65 similares.
- 66 • BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº
67 823, de 19 de outubro de 2023. Institui o projeto-piloto de implementação do procedimento de
68 avaliação otimizada, baseado em critérios de risco, para confirmação da adequação aos requisitos
69 sanitários da documentação submetida à Anvisa em petições de registro e de mudanças pós-registro
70 de medicamentos.
- 71 • Manual do Usuário Datavisa, Versão 02, e atualizações.
- 72 • POP-F-ANVISA-087 - Análise de petições de registro e pós-registro na GQMED.
- 73 • POP-F-ANVISA-103 - Comunicação relacionada ao registro e pós-registro de medicamentos e produtos
74 biológicos.
- 75 • POP-F-ANVISA-157 - Fluxo das atividades administrativas e de suporte técnico na GQMED.
- 76 • POP-Q-ANVISA-001 - Gerenciamento de documentos da qualidade no âmbito da Anvisa.

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 3	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				

77 • WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR
78 PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Annex 9 Good review practices: guidelines for national and
79 regional regulatory authorities. Forty-ninth report. WHO Technical Report Series. No. 992, p. 191-210,
80 2015. Disponível em: < <https://tinyurl.com/25h8363z> >. Acesso em: 25 abr. 2024

81 • WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR
82 PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Annex 11: Good regulatory practices in the regulation of medical
83 products. WHO - Technical Report Series; Nº. 1033, p. 269–304, 2021.

84 5. DEFINIÇÕES

85 **Itens vinculantes:** referem-se a questões decididas pela Agência no âmbito do processo, a qual a empresa
86 deve aderir integralmente;

87 **Pendências de alto risco:** referem-se a questões com alto impacto para a eficácia, a segurança ou a
88 qualidade do medicamento e que se antevê a impossibilidade de serem adequadamente corrigidas dentro
89 do prazo máximo previsto para cumprimento de exigência no âmbito da Agência, devido à necessidade
90 de um período mais extenso para tratamento pelo interessado, e que estão listadas em Procedimento
91 Operacional Padrão que estabelece as diretrizes para avaliação e tomada de decisão com base em
92 critérios de risco;

93 **Pendências de baixo risco:** englobam questões relacionadas a erros formais no processo ou a ajustes de
94 redação nos documentos submetidos à Anvisa. Essas pendências são identificadas como de baixo risco
95 em Procedimento Operacional Padrão que estabelece as diretrizes para avaliação e tomada de decisão
96 com base em critérios de risco, indicando que não causam um impacto significativo na segurança, eficácia
97 ou qualidade do medicamento. Estão associadas a aspectos administrativos ou técnicos menores, que
98 podem ser corrigidos de maneira relativamente simples e não prejudicam o andamento do processo de
99 regularização do medicamento;

100 **Pendências de médio risco:** referem-se a questões que não podem ser categorizadas como baixo risco ou
101 alto risco ou que são identificadas como pendências de médio risco em Procedimento Operacional Padrão
102 que estabelece as diretrizes para avaliação e tomada de decisão com base em critérios de risco. Essas
103 pendências possuem um grau moderado de complexidade e podem demandar atenção adicional para
104 garantir que sejam corrigidas de maneira apropriada. Embora não representem falhas insuperáveis dentro
105 do prazo regular para cumprimento das exigências, ainda assim têm o potencial de influenciar o desfecho
106 do processo regulatório, pois podem representar ameaças à segurança, eficácia ou qualidade do
107 medicamento.

108 6. SIGLAS E ABREVIATURAS

109 FIDR: Formulário de informações relativas à documentação de registro;

110 GGFIS: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária;

111 GQMED: Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos;

112 MRQ: Manual de Revisão da Qualidade;

113 ODP: Ofício Dependente de Publicação;

114 OE: Ofício Eletrônico.

115 7. RESPONSABILIDADES

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 4	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				

116

Quadro 1 – Responsabilidades por espaço ocupacional.

ESPAÇO OCUPACIONAL	RESPONSABILIDADES
Gestor da unidade ou pessoa por ele designada	<ul style="list-style-type: none"> Identificar e propor melhorias à classificação de pendências com base em critérios de risco; Avaliar e emitir decisão final para as petições de registro e pós-registro.
Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária	<ul style="list-style-type: none"> Identificar e propor melhorias à classificação de pendências com base em critérios de risco; Utilizar este procedimento para tomada de decisão para petições de registro e pós-registro.
Técnico em Regulação e Vigilância Sanitária	<ul style="list-style-type: none"> Identificar e propor melhorias à classificação de pendências com base em critérios de risco; Utilizar este procedimento para tomada de decisão para petições de pós-registro, quando aplicável.
Técnico Administrativo	<ul style="list-style-type: none"> Monitorar o cumprimento das pendências de baixo risco; Manter atualizado o banco de empresas que não possuem o benefício de aprovação com pendências.

117 **8. AÇÕES**118 **8.1 Tomada de decisão**

119 Após a avaliação (ordinária ou otimizada) da petição, de acordo com o POP-F-ANVISA-087 - Análise de
120 petições de registro e pós-registro na GQMED, para fins de tomada de decisão, o servidor designado como
121 responsável para aplicar as ações deste procedimento pelo gestor deve:

- 122 • **Indeferir** a petição, quando constatada a ausência de documentação claramente prevista nas
123 legislações vigentes, que dispõem sobre o registro e as mudanças pós-registro de medicamentos,
124 e prevista na instrução dos códigos de assunto da petição (*check-list*);
- 125 • **Indeferir** a petição, se houver ao menos uma pendência de alto risco;
- 126 • **Indeferir** a petição, quanto constatado o não cumprimento de notificação de exigência, nos
127 termos da RDC nº 204/2005 (descumprimento do prazo estabelecido ou à ausência de
128 apresentação do que tenha sido solicitado, ou eventual justificativa);
- 129 • **Emitir uma notificação de exigência**, se não houver pendência de alto risco e se houver ao menos
130 uma pendência de médio risco;
- 131 • **Deferir (aprovar) a petição com pendência**, se houver pendência de baixo risco e não houver
132 pendência de alto risco ou de médio risco;
- 133 • **Deferir (aprovar) a petição sem pendência**, quando constatada a ausência de pendências.

134 A Figura 1 apresenta o fluxograma para a tomada de decisão:

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 5	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				

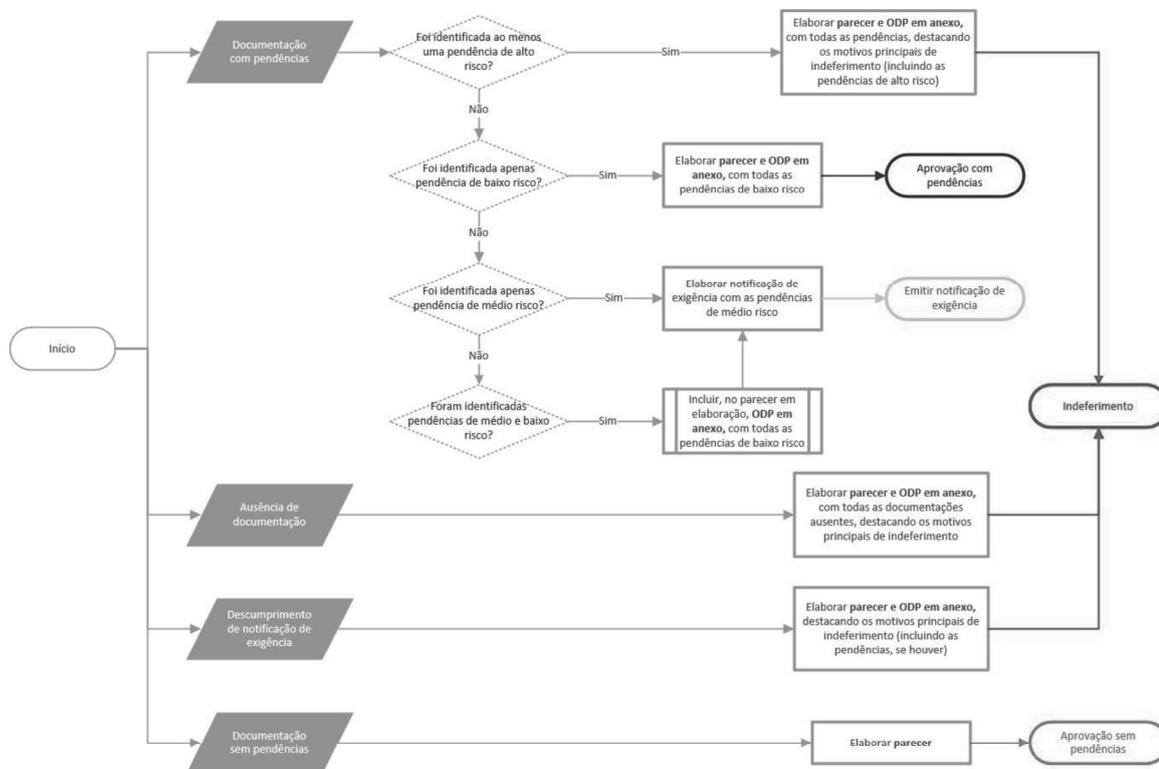


Figura 1 - Fluxograma para tomada de decisão.

135
136

137 O servidor deve:

- 138
- 139 • Para classificação de risco das pendências, utilizar o FORM-623.POP-F-ANVISA-159;
 - 140 • Para elaboração de parecer e de notificação de exigência, seguir as orientações descritas no POP-
 - 141 F-ANVISA-087 - Análise de petições de registro e pós-registro na GQMED, e POP-F-ANVISA-157. Fluxo das atividades administrativas e de suporte técnico na GQMED.
 - 142 • Para comunicação das pendências de baixo risco, se houver, incluir no ODP, conforme modelo
 - 143 descrito no FORM-624.POP-F-ANVISA-159 (o ODP deve ser anexado ao parecer previsto no POP-
 - 144 F-ANVISA-087 - Análise de petições de registro e pós-registro na GQMED);
 - 145 • Para deferimento (aprovação) com pendências, consultar previamente as empresas que não
 - 146 possuem o benefício de aprovação com pendências (Empresas sem benefício de aprovação com
 - 147 pendências).

148 **Nota 1:** As pendências de baixo risco e itens vinculantes devem ser incluídos apenas no ODP ao final da

149 análise.

150 **Nota 2:** A modalidade de aprovação com pendências não se aplica a processos de empresas para as quais

151 houve a constatação de atrasos ou descumprimento de obrigação.

152 8.2 Aprovação com pendência

153 No caso de aprovação com pendências, além das ações descritas no procedimento de fluxo das atividades

154 administrativas e de suporte técnico na GQMED, o responsável designado deve:

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 6	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				

155 • Acessar, no Datavisa, e criar uma petição com o assunto “GQMED - Aprovação com pendências
156 de baixo risco”, associada ao expediente do FIDR (para registro) ou ao expediente da petição
157 principal (para pós-registro),”;

158 • Alterar o status da petição criada para “Anuído” e arquivar a petição setorialmente.

159 **Nota 3:** Para criação de petições, seguir orientações do Manual do Usuário Datavisa, Versão 02, no tópico
160 “Cadastro de petições.

161 **8.3 Verificação do cumprimento das pendências de baixo risco**

162 O responsável designado pelo gestor deve verificar o cumprimento das pendências de baixo risco em até
163 12 (doze) meses do envio do ofício eletrônico.

164 Para a verificação, o responsável deve acessar o [Painel GQMED - Triagem](#) e identificar se o cumprimento
165 das pendências de baixo risco foi protocolado no prazo previsto.

166 Ao identificar atrasos ou descumprimento de obrigação, o responsável deve incluir os dados no banco de
167 empresas que não possuem o benefício de aprovação com pendências ([Empresas sem benefício de](#)
168 [aprovação com pendências](#)).

169 Havendo petições de cumprimento das pendências de baixo risco, o servidor deve distribuir para a análise
170 ao responsável designado pelo gestor.

171 **8.4 Análise das pendências de baixo risco**

172 O responsável designado pelo gestor deve analisar o cumprimento das pendências de baixo risco:

173 • Acessar, no Datavisa, o expediente distribuído com o código de assunto GQMED - Cumprimento
174 de pendências de baixo risco;

175 • Avaliar se as pendências de baixo risco foram cumpridas;

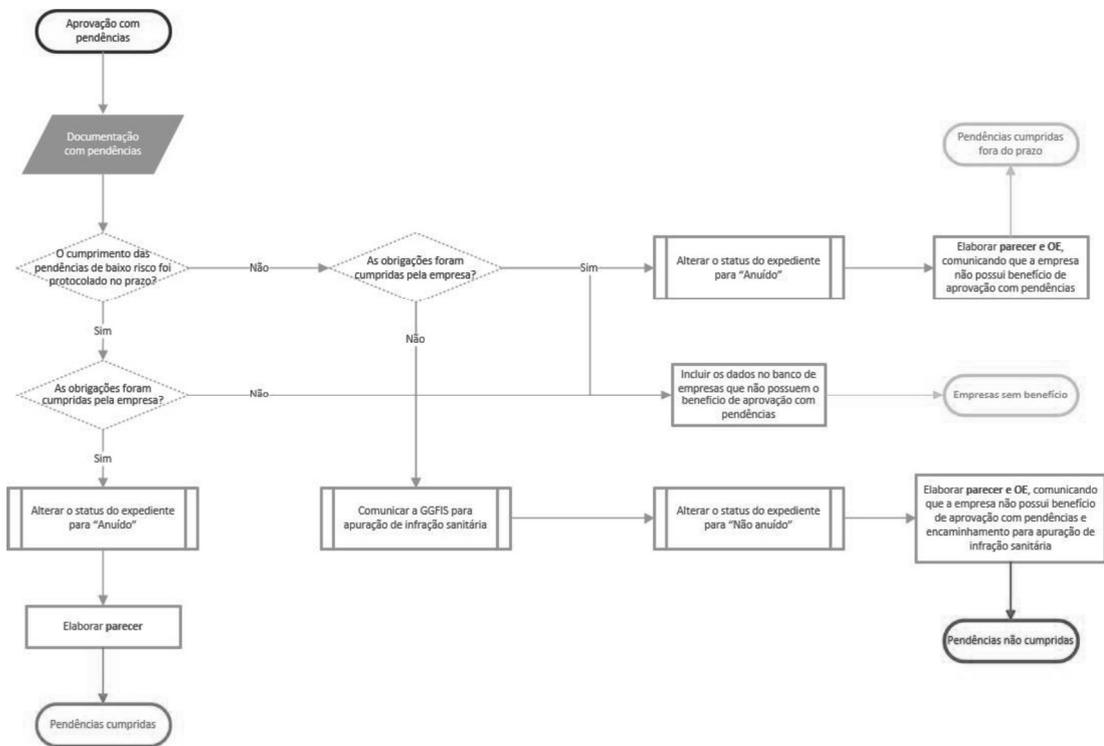
176 • Elaborar parecer, conforme modelo descrito no FORM-625.POP-F-ANVISA-159;

177 • Alterar o status do expediente no Datavisa.

178 Ao identificar atraso e/ou descumprimento de obrigação, o responsável deve incluir os dados no banco
179 de empresas que não possuem o benefício de aprovação com pendências ([Empresas sem benefício de](#)
aprovação com pendências).

180 A Figura 2 apresenta o fluxograma para a análise das pendências de baixo risco:

	PROCEDIMENTO OPERACIONAL FINALÍSTICO			Data de Efetividade: 25/05/2024
	Identificador: POP-F-ANVISA-159	Versão: 00	Folha: 7	Data para Revalidação: 25/05/2027
Título: DIRETRIZES BASEADAS EM RISCO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE NO REGISTRO E NAS MUDANÇAS PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMI-SINTÉTICOS				



182
183 **Figura 2 - Fluxograma da análise das pendências de baixo risco.**

184 **Nota 4:** O modelo de Ofício Eletrônico está anexado ao modelo de parecer disponível no FORM-624.POP-
185 F-ANVISA-159.

186 Quando houver descumprimento das pendências de baixo risco, deve ser feita a comunicação à GGFS,
187 por meio de memorando no SEI conforme POP-F-ANVISA-103.

188 **9. FORMULÁRIOS RELACIONADOS**

189 FORM-623.POP-F-ANVISA-159 – CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DAS PENDÊNCIAS.

190 FORM-624.POP-F-ANVISA-159 – MODELO DE OFÍCIO DEPENDENTE DE PUBLICAÇÃO (ODP) PARA
191 COMUNICAÇÃO DAS PENDÊNCIAS DE BAIXO RISCO.

192 FORM-625.POP-F-ANVISA-159 – MODELO DE PARECER PARA ANÁLISE DO CUMPRIMENTO DAS
193 PENDÊNCIAS DE BAIXO RISCO.

194 **10. HISTÓRICO**

Versão	Item	Alteração
00	N/A	Emissão inicial

Classificação de risco das pendências

1. INTRODUÇÃO

Para tomada de decisão sobre petições de registro e de mudanças pós-registro de medicamentos, caso tenha sido identificada pendência, deve ser verificada a sua classificação de risco.

A classificação de risco das pendências deve ser embasada na versão vigente do Manual de Revisão da Qualidade (MRQ), referenciado no POP-F-ANVISA-087 - Análise de petições de registro e pós-registro na GQMED e, no entendimento técnico harmonizado no setor, que consideram o descumprimento de normativas; o impacto na segurança, eficácia ou qualidade do medicamento; e a possibilidade de correção adequada dentro do prazo regular previsto para cumprimento de exigência.

Nota 1. Os itens de exigência padrão previstos no MRQ estão sinalizados com a letra “E” e numeração (ex: E.1), e foram mantidos em seu modelo de exigência. Para os demais itens, que configuram como pendência, porém, não possuem modelo previsto no MRQ, não há essa identificação (ex: E.1), e estão descritos de forma geral.

Nota 2. Os itens informativos previstos no MRQ foram alterados para itens vinculantes, considerando definição desse POP, e foram reclassificados em alguns casos.

Nos casos omissos deste documento, a classificação deve ser feita pelo responsável pela análise, seguindo as diretrizes apresentadas no fluxograma da Figura 1.

A ausência de documentação claramente prevista nas legislações vigentes, que dispõem sobre o registro e as mudanças pós-registro de medicamentos, e prevista na instrução dos códigos de assunto da petição (*check-list*), acarreta o indeferimento da petição, sem emissão de exigência, independente do risco sanitário envolvido, e deve ser realizada de acordo com o devido processo administrativo.

Por isso, itens referentes à ausência de documentação não estão mencionados nas classificações de risco listadas neste documento, tendo em vista que a ausência de documentação não se configura como pendência de alto risco, como disposto acima.

Adicionalmente, não está classificado o não cumprimento de exigência, nos termos da RDC nº 204/2005, no que se refere ao descumprimento do prazo estabelecido ou à ausência de apresentação do que tenha sido solicitado, ou eventual justificativa. Estas situações acarretam o indeferimento da petição por motivos administrativos.

Para petições de registro e mudanças pós-registro de medicamentos, pode haver alteração da classificação, quando assim o caso exigir, considerando uma avaliação para a população com base na análise geral da segurança, eficácia e qualidade do medicamento.

Ainda, no cenário de mudanças pós-registro de medicamentos, a classificação pode ser flexibilizada, tendo em vista a avaliação do benefício da condição proposta frente a condição aprovada, nos casos em que a condição proposta demonstre melhoria da segurança e/ou qualidade do medicamento; bem como em casos que configurem risco de desabastecimento. Nessa última situação, é necessária decisão gerencial quanto às medidas a serem tomadas.

Cabe ressaltar que a classificação de risco para mudanças pós-registro de medicamentos deve ser focada na condição proposta e restrita à mudança pleiteada. Esse racional, fundamentado no princípio da segurança jurídica, deve-se ao fato da existência de registros concedidos em contextos regulatórios distintos, para os quais alguns aspectos da condição registrada podem não atender aos requisitos sanitários atuais, e que não estão relacionados à mudança pleiteada.

De todo modo, considerando o direito coletivo à saúde como garantia fundamental, devem ser ponderados casos que demandem ação da Anvisa, no sentido de determinar a realização de adequações ao registro, por meio do protocolo de mudanças pós-registro, quando identificadas questões relevantes na condição aprovada.

Devem, ainda, ser ponderadas as normativas que flexibilizam requisitos de registro e mudanças pós-registro, como a RDC nº 205/2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.

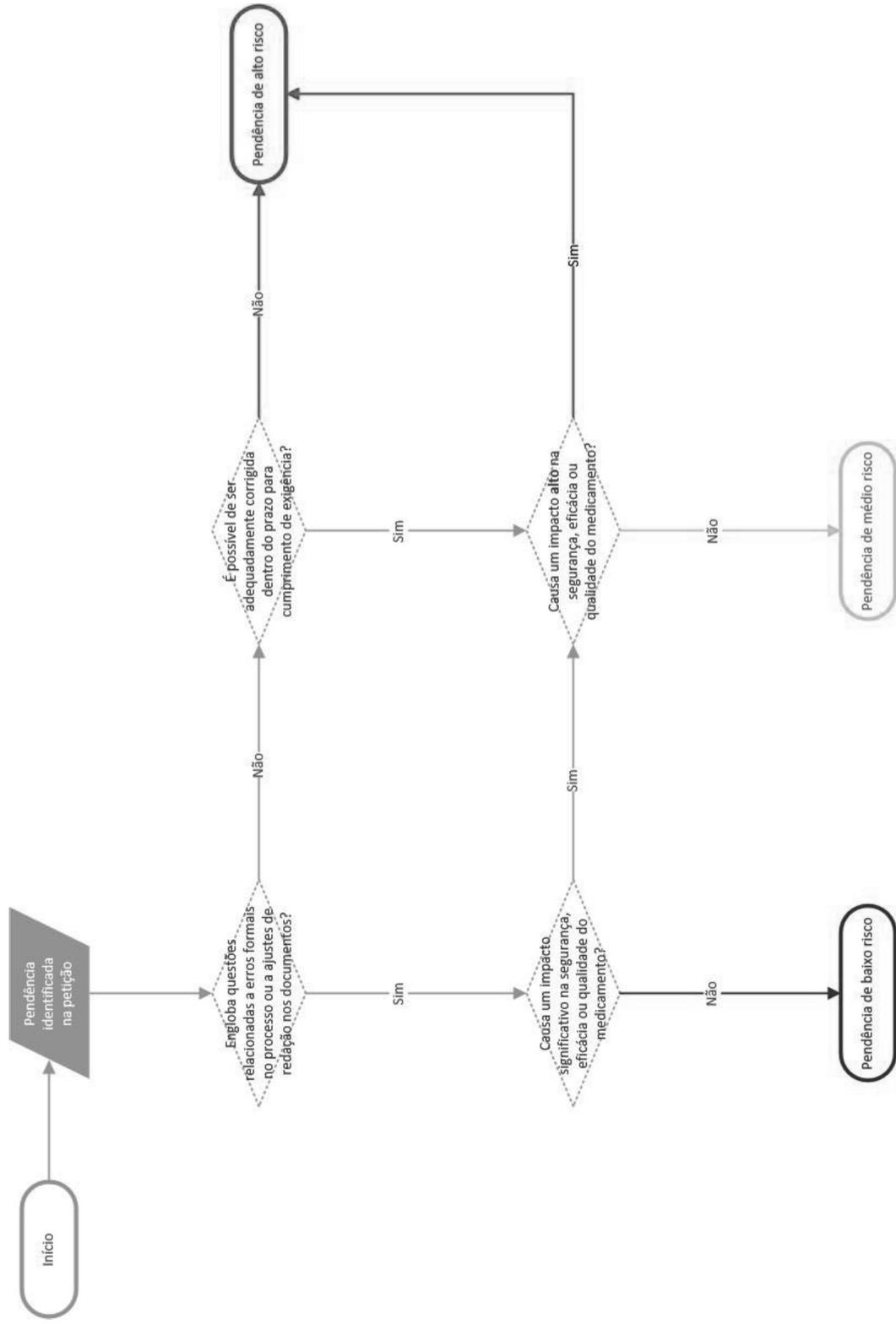


Figura 1 - Fluxograma de diretrizes para pendências identificadas.

2. PENDÊNCIAS DE ALTO RISCO

2.1 C.1 Descrição e Fórmula do Medicamento

2.2 C.2 Desenvolvimento Farmacotécnico

- INCORREÇÕES GRAVES DE CONCEPÇÃO DO PRODUTO

As incorreções graves devem implicar a reformulação do produto, e podem ser identificadas por meio de inclusão de excesso de IFA para os casos em que o excesso não é necessário; de uso de embalagem não compatível com o volume de solução para reconstituição proposto; entre outros.

- AUSÊNCIA DE INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTO GENÉRICO/SIMILAR E REFERÊNCIA

A ausência de intercambialidade pode ser comprovada por meio de presença de excesso de IFA no medicamento genérico/similar, e medicamento referência sem excesso; de diferenças significativas em dispositivos; de desvirtuação do conceito de cópia; de formulação que não é comprovadamente segura para os pacientes; entre outros.

Para mudanças pós-registro, presença de excesso de IFA não é considerada uma pendência de alto risco, e sim, de médio risco, tendo em vista que é possível solicitar, por exigência, o protocolo de uma mudança pós-registro de alteração maior de processo para a retirada de excesso de IFA de um produto já registrado.

2.3 C.3 Fabricação

- INCORREÇÕES GRAVES CÁLCULO/PESAGEM NO DOSSIÊ DE PRODUÇÃO

As incorreções graves resultam em produto fabricado diverso do produto objeto de registro.

- AUSÊNCIA DE CONTROLE DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO OU DE CONSISTÊNCIA DE LOTES

Há evidências de que o processo de fabricação não é controlado ou de ausência de consistência de lotes, que demande a reavaliação das condições operacionais.

2.4 C.4 Controle de Excipientes

2.5 C.5 Controle do Medicamento

- RESULTADOS DE IMPUREZAS ACIMA DOS LIMITES ESPECIFICADOS OU DO LIMITE DE QUALIFICAÇÃO SEM JUSTIFICATIVA

Quando houver resultados de impurezas acima dos limites estabelecidos, de acordo com a monografia farmacopeica ou da RDC 53/2015, sem qualquer justificativa pela empresa. Os resultados podem ser encontrados em certificados de análise de controle de qualidade, nos estudos de estabilidade, e em outros ensaios.

*Também se configura pendência de alto risco a apresentação de resultados de impurezas acima do limite de qualificação, nos termos da RDC 53/2015, para os quais a empresa não enviou qualquer justificativa, tanto para os resultados obtidos, quanto para a fundamentação para fins de qualificação do limite definido. Se houver justificativa para o limite e/ou resultados, cabe a emissão de um item de exigência, como pendência de risco médio, conforme item E.35 descrito na seção **4.5 C.5 Controle do Medicamento**.*

De forma semelhante, quando houver resultados de impurezas mutagênicas acima de limites previamente estabelecidos, de acordo com normativas e guias (por exemplo, Guia 50/2022, de nitrosaminas), documentos internacionais harmonizados (ICH M7), monografia farmacopeica, sem qualquer justificativa pela empresa. Os resultados podem ser encontrados em certificados de análise de controle de qualidade, nos estudos de estabilidade, e em outros ensaios.

Para mudanças pós-registro, deve ser verificada a aplicabilidade da RDC nº 53/2015, nos termos do Art. 13, conforme nova redação dada pela RDC nº 171/2017, considerando o tipo de mudança pleiteada.

2.6 C.6 Controle do IFA pelo fabricante do medicamento

2.7 C.7 Sistema de Embalagem

2.8 C.8 Estabilidade do Medicamento

• ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO NÃO CONCLUÍDO

Estudos de estabilidade acelerado não concluído, excetuando-se os casos previstos na norma de estabilidade vigente: art. 6º e art. 7º, parágrafo único (permite a apresentação de protocolo de estudo de estabilidade acelerado, nos casos previstos pela norma de pós-registro); art. 17 (para produtos armazenados entre 2 e 8 °C, permite que o estudo acelerado não seja finalizado, se houver reprovação nos primeiros tempos de estudo); art. 18 (medicamento com condição de armazenamento de -25 °C a -15 °C); entre outros.

• ESTUDO DE ESTABILIDADE REALIZADO EM DESACORDO COM A NORMA DE ESTABILIDADE

Estudos de estabilidade realizados em condições de temperatura e umidade, ou com a quantidade de lotes em desacordo com o previsto na norma de estabilidade vigente e de registro e pós-registro, quando aplicável; entre outros.

• UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS NÃO INDICATIVOS DE ESTABILIDADE

A utilização de métodos analíticos não indicativos de estabilidade pode ser comprovada por meio de identificação de coeluição em método de teor ou substâncias relacionadas; da ausência de seletividade (coeluição, pureza espectral inaceitável); entre outros.

• AUSÊNCIA DO ENSAIO DE TEOR, DE SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS E DE PERDA DE PESO NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE SEM JUSTIFICATIVA

Considerando o potencial impacto da ausência do teste na avaliação da qualidade do medicamento; os requisitos de qualidade dispostos nas normativas vigentes; a impossibilidade de ser adequadamente corrigida dentro do prazo máximo previsto para cumprimento de exigência; a não realização do ensaio de teor (ou outro equivalente), de substâncias relacionadas e de perda de peso, sem justificativa pela empresa, é considerada pendência de alto risco.

Para embalagens comprovadamente impermeáveis (ampolas de vidro obtidas pelo processo de selagem por calor), a ausência do teste e de justificativa é aceitável, uma vez que estão isentas de apresentação do estudo de permeabilidade (Guia nº 28/2019 – Versão 1).

Para mudanças pós-registro, a ausência do ensaio de substâncias relacionadas na condição aprovada pode ser aceita, quando não houver respaldo para adequação à RDC nº 53/2015. Entretanto, uma adequação pode ser solicitada nos termos do art. 12 da referida norma.

• PRODUTO FOTOINSTÁVEL SEM NOVO ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE

Estudo de fotoestabilidade do produto acabado na embalagem primária com conclusão de produto fotoinstável, sem a apresentação de novo estudo de fotoestabilidade do produto adicionado de outra proteção (embalagem secundária ou um envoltório intermediário), a fim de demonstrar que a manutenção da qualidade do produto está assegurada. Ainda, ausência de justificativa para registro de apresentação adequada e para alerta específico na bula e rotulagem do medicamento referente a este aspecto.

- ESTUDO DE ESTABILIDADE REALIZADO COM MATERIAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA DIFERENTE, SEM JUSTIFICATIVA

Estudos de estabilidade realizados com embalagem primária divergente da apresentada na documentação do pedido de registro, sem justificativa pela empresa.

Para mudanças pós-registro, nas quais for identificada embalagem divergente da registrada, pode ser ponderada a solicitação de protocolo de mudança pós-registro pertinente, em uma avaliação benefício-risco frente às demais mudanças.

- PRAZO DE VALIDADE APÓS ABERTO MENOR QUE O REQUERIDO PARA O MAIOR TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO

2.9 C.9 Equivalência Farmacêutica e Bioisencões

- REPROVAÇÃO NOS CRITÉRIOS DE BIOSENÇÃO EM RAZÃO DA FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO OU LOCAL DE AÇÃO.
- REPROVAÇÃO NOS CRITÉRIOS DE BIOSENÇÃO PARA AS DEMAIS CONCENTRAÇÕES¹.

3. PENDÊNCIAS DE BAIXO RISCO

3.1 C.1 Descrição e Fórmula do Medicamento

- E.1. INCORREÇÃO NO FORMULÁRIOS DE PETIÇÃO

Apresentar novos formulários de petição. Informamos que foram identificadas as seguintes deficiências nos formulários de petição encaminhados no processo. Enumerar as divergências encontradas no processo. Exemplos: Os componentes da formulação xxxx, que são removidos durante o processo produtivo, não foram descritos./ A mistura de excipientes xxx deve ser descrita informando separadamente o nome, a DCB e a quantidade de cada excipiente. / A quantidade de cada componente da cápsula deve ser descrita na forma de mg/cápsula. / A equivalência sal/base não foi descrita. /O código DCB utilizado para descrição do excipiente xxx empregado no medicamento não corresponde a este excipiente. / Não foi inserida a informação sobre a compensação do ativo e qual o excipiente compensador./ O componente xxx, utilizado para ajuste de pH, não foi incluído na lista de componentes da fórmula. / A composição da tinta, as respectivas quantidades e, se aplicável, o nome comercial, não foram indicados./ O tipo de material que constitui a embalagem primária não foi incluído na descrição da apresentação. Caso a solicitação de registro seja deferida, o produto será cadastrado no sistema Datavisa com a correção supracitada, que corresponderá à condição aprovada do produto.

3.2 C.2 Desenvolvimento Farmacotécnico

- E.9. COMPOSIÇÃO DO MEDICAMENTO - ETANOL

¹ Para os casos de inclusão de nova concentração, o indeferimento se aplica à petição integral; para os casos de demais concentrações, o indeferimento se aplica apenas às concentrações para as quais foi pleiteada a bioisencão.

Incluir na bula do medicamento a concentração de etanol do medicamento. Essa exigência tem como base o Anexo I da RDC 47/2009, que estabelece que, na composição do medicamento, quando o solvente for alcoólico, deve-se mencionar a graduação alcoólica do produto final para formas farmacêuticas líquidas. Foi verificado que não consta/está incorreta a informação na bula quanto a concentração de etanol no medicamento.

- E.12. INFORMAÇÃO SOBRE A PARTIÇÃO DO COMPRIMIDO

Incluir na bula do medicamento a seguinte frase: “Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.” Essa exigência tem como base a RDC 47/2009, que estabelece que a frase deve ser incluída para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras que couber. Foi verificado que não consta/está incorreta a informação na bula quanto a impossibilidade de partição do comprimido.

- INCONSISTÊNCIAS NO CPP QUE NÃO PREJUDIQUEM A IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

3.3 C.3 Fabricação

- E.10. ETAPAS DO DOSSIÊ DE PRODUÇÃO DIFERENTES DAS PROPOSTAS NO FLUXOGRAMA (DIFERENÇAS MENORES)

Justificar a diferença entre as etapas do processo produtivo apresentadas no dossiê de produção e o fluxograma com as etapas do processo de fabricação e as etapas apresentadas no relatório sumário de validação de processo (se aplicável). Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso III e suas alíneas, que se referem ao processo produtivo que se pretende registrar. Caso haja diferentes processos produtivos, devem ser apresentadas as provas pertinentes descritas na norma de pós-registro vigente para cada um dos processos produtivos. Foi verificado que o tempo de mistura empregado no dossiê se difere do descrito no fluxograma e protocolo de validação.

Para mudanças pós-registro, considerando a possibilidade de implementações imediatas e aprovações condicionais, dificultando a rastreabilidade da condição realmente aprovada, estas divergências são consideradas de médio risco, tendo em vista que deve estar bem estabelecida a condição a ser aprovada pela petição em análise.

- E.11. INSTRUÇÃO DE PRODUÇÃO INCOMPLETA:

Apresentar instrução de fabricação atualizada e aprovada que contenha a definição dos equipamentos que podem ser utilizados na fabricação do produto objeto do pleito de registro/ os parâmetros de processo definidos/ as instruções claramente definidas, de forma assegurar o uso apenas dos equipamentos que cumprem com os requisitos do processo. Esta exigência tem como base o Art. 135 da Resolução RDC 658/2022 que dispõe que as instruções de processo devem incluir a declaração do equipamento principal a ser utilizado/ instruções de processo detalhadas por etapa/ instruções de controle em processo e seus limites. O cumprimento desta exigência é necessário para atendimento da RDC 200/2017, Art. 24, inciso III, a) que dispõe sobre a apresentação do dossiê de produção. Fundamenta-se tecnicamente no fato que foi observado que as instruções do dossiê de produção apresentado na petição inicial não tinham a lista dos equipamentos que podem ser utilizados no processo de fabricação, de forma a assegurar que somente equipamentos que atendem aos requisitos do processo sejam utilizados e que este gera produtos de qualidade/ os parâmetros críticos do processo (tempo, temperatura etc.).

- E.15. RENDIMENTO DO LOTES

Apresentar esclarecimentos sobre a ampla variação do rendimento dos lotes apresentados no processo de registro/ sobre o baixo rendimento dos lotes apresentados no processo de registro. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24. Inciso III, alíneas d, f e g que dispõe sobre a apresentação da descrição das etapas do processo de fabricação, do controle das etapas críticas com

a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação e do relatório sumário da validação do processo de fabricação. Em que pese o rendimento dos lotes tenha sido de XXX58%, XXX73% e XXX86%, na validação de processo a empresa concluiu que o processo produtivo proposto é consistente, sem incluir uma investigação e discussão sobre os fatores que causaram essa variação.

3.4 C.4 Controle de Excipientes

• E.1. ESPECIFICAÇÕES EXCIPIENTES

Apresentar os documentos de especificação do(s) excipiente(s) xxx/xxx utilizado(s) na fabricação do medicamento objeto do pleito de registro, contendo todos os ensaios previstos na monografia vigente adotada como referência pela empresa / os testes de limites microbianos e endotoxinas, potencialmente relevantes para excipientes utilizados em produtos de uso parenteral. Alternativamente, justificar tecnicamente a ausência dos referidos testes. O cumprimento desta exigência é necessário para atendimento da RDC 200/2017, Art. 24, inciso IV, alínea e) que dispõe sobre a apresentação de “especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento”. Os testes xxx, previstos na monografia vigente adotada como referência pela empresa, estão ausentes na especificação do excipiente sem que tenha sido apresentada justificativa.

• E.3. LAUDO DE ANÁLISE EXCIPIENTE

Apresentar laudo de análise/certificado de análise de controle de qualidade do excipiente xxx. Salienta-se que deve ser enviado laudo de análise completo com todos os testes realizados pelo fabricante do medicamento, que deverá comprovar a capacidade de realizar os testes necessários para controle de qualidade do excipiente. Pode ser apresentado laudo analítico completo de lote de excipiente não utilizado para fabricação dos lotes de medicamento apresentados para registro. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso IV, alínea “a) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento”. Os laudos analíticos apresentados não estão completos.

3.5 C.5 Controle do Medicamento

• E.13. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Encaminhar a avaliação estatística completa da linearidade para o método xx. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, Art. 27, inc. I a V, que incluem a apresentação de gráfico de dispersão dos resíduos acompanhado de sua avaliação estatística, e avaliação da significância do coeficiente angular. Destaca-se que, conforme os parágrafos 1º, 2º e 4º do artigo supracitado, a homoscedasticidade dos dados deve ser investigada para a utilização do modelo adequado; nos testes estatísticos, deve ser utilizado um nível de significância de 5% (cinco por cento); e o coeficiente angular deve ser significativamente diferente de zero. Recomenda-se consultar o Guia 10/2017 para tratamento estatístico da validação analítica. Os dados solicitados não foram apresentados.

• E.19. AUSÊNCIA DA AVALIAÇÃO DE ROBUSTEZ

Apresentar a avaliação do parâmetro robustez para a validação do método xxx. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, que estabelece a avaliação desse parâmetro. Não foi apresentada a avaliação do parâmetro robustez.

• E.20. ROBUSTEZ – CONDIÇÕES AVALIADAS:

Justificar a ausência de avaliação da variação do pH/ composição de fase móvel/ fluxo da fase móvel/ temperatura/ diferentes colunas no método xxx por HPLC/ausência de avaliação das variações para

mais e para menos do valor adotado no método. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, Art. 65 e o Anexo III da mesma RDC, que lista os fatores que devem ser considerados na determinação da robustez de métodos analíticos. Não foram avaliados a variação do pH/ composição de fase móvel/ fluxo da fase móvel/ temperatura/ diferentes colunas.

- E.21. ROBUSTEZ – SUSCEPTIBILIDADE DO MÉTODO:

Incluir as precauções quanto à robustez no método analítico - estabilidade das soluções, temperatura da coluna - para que o analista responsável pela realização da análise execute o procedimento de forma correta. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, Art. 61. “Parágrafo único. Caso haja susceptibilidade do método a variações nas condições analíticas, essas deverão ser controladas por meio de precauções descritas no método”. Foi verificado que o método é susceptível a variações no fluxo da fase móvel, dessa forma é importante incluir tal informação no método analítico.

- E.33. CARACTERIZAÇÃO DE PADRÕES DE REFERÊNCIA

Apresentar relatórios de caracterização dos padrões de referência utilizados nas validações de metodologia analítica xxxx, de forma a demonstrar que a empresa cumpre com § 1º do Art. 14 da RDC n. 166/2017 que dispõe que será admitido o uso de substância química de referência caracterizada mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes. Nos estudos apresentados na petição inicial, não há identificação dos padrões de referência utilizados nos estudos. // Nos estudos apresentados na petição inicial, não há documentação referente à caracterização dos padrões de referência utilizados nos estudos.

- E.34. APROVAÇÃO LOCAL CONTROLE DE QUALIDADE

Considerando que os dados analíticos e/ou os documentos de validação analítica do produto acabado apresentados neste processo de registro foram gerados pelo no laboratório xxxx (localizado em xxx), a empresa deverá apresentar a transferência das metodologias analíticas deste laboratório para o laboratório que realizará a análise dos lotes comerciais.

Apresentar para cumprimento da presente exigência termo informando que a empresa está ciente deste compromisso e se compromete a cumpri-lo. (caso tenha exigência por outro motivo a ser emitida) OU A empresa deverá atender à solicitação acima, sob pena de cancelamento do registro. (caso seja Ofício)

- E.36. JUSTIFICATIVA PARA NÃO UTILIZAÇÃO DE MÉTODO FARMACOPEICO

Justificar por que não foi utilizado o método da Farmacopeia xxx para o medicamento. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inc. V, alínea b), que solicita as referências bibliográficas do método analítico utilizado. Foi apresentada a validação do método analítico xxx desenvolvido internamente sem justificativa técnica para a sua adoção, porém ele está presente em farmacopeia reconhecida pela Anvisa.

3.6 C.6 Controle do IFA pelo fabricante do medicamento

3.7 C.7 Sistema de Embalagem

- E.2. ESPECIFICAÇÃO DO MATERIAL DE EMBALAGEM QUE NÃO COMPROMETAM A QUALIDADE DO PRODUTO

Apresentar especificações completas para os materiais de embalagem primária/ do envoltório intermediário/ embalagem secundária funcional/ dessecante, que devem contemplar, minimamente: testes de identificação do(s) material(is) empregado(s) de acordo com a farmacopeia (para plásticos), dimensões do(s) material(is): forma, espessura, gramatura, tamanho, largura e outras aplicáveis;

capacidade volumétrica total e útil (caso aplicável); testes de funcionalidade aplicáveis para controle de rotina, se necessário. Esta exigência tem como base o inciso VI (ou VII no caso de envoltório intermediário ou VIII no caso de acessório) do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação da descrição do material de embalagem, relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem. Na petição inicial não foram apresentadas as informações solicitadas.

- E.4 TESTE DE IDENTIFICAÇÃO

Incluir o ensaio de identificação na especificação dos materiais que compõem a embalagem primária do produto objeto do pleito de registro. Esta exigência tem como base o Art. 60º da lei 6.360/1976 que dispõe que é obrigatória a aprovação, pelo Ministério da Saúde, das embalagens em contato com o produto que possam alterar seus efeitos ou produzir danos à saúde. As especificações apresentadas não constam este ensaio. O capítulo 6.2 - Recipientes plásticos da Farm. Farm. 6ª edição estabelece que todos os componentes de polietileno estão sujeitos a testes de espectroscopia no infravermelho e calorimetria diferencial de varredura.

3.8 C.8 Estabilidade do Medicamento

- E.8. PRAZO DE VALIDADE/CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO:

Incluir na bula e rotulagem do medicamento o prazo de validade do medicamento/ o prazo de validade após aberto do medicamento/ a seguinte frase: “Esse produto após aberto pode ser utilizado dentro do seu prazo de validade.”/ o prazo de validade após reconstituição e diluição do medicamento / a recomendação “Proteger da Luz”/orientação para retornar o medicamento para embalagem secundária ou envoltório intermediário após o uso/ orientação quanto ao uso do medicamento/ orientação quanto a reconstituição e/ou diluição do medicamento. Essa exigência tem como base o Art. 107 da RDC 318/2019, que dispõe que todas as recomendações quanto às Condições de Armazenamento baseadas nos Estudos de Estabilidade e Fotoestabilidade devem constar na rotulagem e na bula do medicamento. Foi verificado que não consta/está incorreta a informação na bula e rotulagem quanto ao prazo de validade/ prazo de validade do medicamento após aberto/ prazo de validade após reconstituição e diluição do medicamento/aos cuidados de conservação do medicamento.

- E.10. AUSÊNCIA DE INFORMAÇÕES SOBRE A FONTE DE LUZ:

Informar o espectro da fonte luminosa e nível de exposição a luz das amostras utilizadas no estudo de fotoestabilidade xxx. Caso esse estudo não tenha sido conduzido conforme determina os Arts. 61 e 62 da RDC 318/2019, apresentar novo estudo. Esta exigência tem como base a RDC 318/2019, “Art. 61. Deve ser utilizada fonte de luz com composição espectral de padrão reconhecido que inclua os comprimentos de onda das regiões do ultravioleta e do visível” e “Art. 62. As amostras devem ser expostas a, no mínimo, 1,2 milhões de lux.horas e a uma energia de ultravioleta próxima de no mínimo 200 watt.horas/m² em um sistema devidamente qualificado”. Não foram encontradas informações relativas à exposição à luz na documentação enviada.

- E.18 CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DE COMPRIMIDOS PARTIDOS NA BULA:

Incluir na bula do medicamento a seguinte instrução sobre a possibilidade de partição do comprimido e prazo que o comprimido partido pode ser armazenado: “O comprimido de x mg pode ser partido. Se houver necessidade de partir o comprimido, a outra metade deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de x dias.” Essa exigência tem como base o Art. 107 da RDC 318/2019, que dispõe que todas as recomendações quanto às Condições de Armazenamento baseadas nos Estudos de Estabilidade e Fotoestabilidade devem constar na rotulagem e na bula do medicamento. Foi verificado que não consta/está incorreta a informação na bula e rotulagem quanto

ao prazo de validade/ prazo de validade do medicamento após aberto/aos cuidados de conservação do medicamento.

3.9 C.9 Equivalência Farmacêutica e Bioisencões

- INCONSISTÊNCIAS MENORES EM LAUDOS DE EQUIVALÊNCIA E DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO
- INCONSISTÊNCIAS OU AUSÊNCIA DA APRESENTAÇÃO DA VALIDAÇÃO DO EQFAR

4. PENDÊNCIAS DE MÉDIO RISCO

4.1 C.1 Descrição e Fórmula do Medicamento

- E.2. COMPOSIÇÃO AROMAS

Informar composição quali e quantitativa (ou semiquantitativa) do aroma/flavorizante xxx. Comprovar a regularização do aroma como alimento ou aditivo alimentar no país de origem do excipiente. Essa exigência tem como base o inciso II, Art. 16 da Lei 6360/1976, que dispõe sobre a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade e segurança necessárias para os insumos registrados comercializados no Brasil. Não foi informada a composição do aroma xxx, que se trata de uma mistura de excipientes.

- E.4. EXCIPIENTES

Justificar tecnicamente a concentração utilizada do excipiente xxxx na formulação. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso II, alínea b), que solicita informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções. Não foram localizados produtos que utilizem esse excipiente nessa concentração no banco de dados "Inactive Ingredients for Approved Drug Products" do U.S. FDA. Além disso, de acordo com o "Handbook of Pharmaceutical Excipients", esse excipiente é utilizado na concentração de xxx.

- E.5. DIFERENÇAS QUALITATIVAS GENÉRICO E REFERÊNCIA

Avaliar o impacto das diferenças qualitativas entre as formulações do medicamento genérico e referência na qualidade e desempenho do medicamento cujo registro está sendo pleiteado, considerando a bioisencão do fármaco. / Avaliar o impacto do quantitativo do excipiente xxx utilizado na formulação do medicamento genérico considerando o seu impacto na absorção do fármaco. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso II, alínea b), que solicita informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções. Foi verificado que há diferenças qualitativas entre as formulações dos medicamentos genéricos e referência. / Foi verificado em literatura científica que o excipiente xxx acima da concentração xxx pode afetar a absorção do fármaco.

- E.6. COMPOSIÇÃO DE MISTURAS

Informar para os produtos comerciais que são misturas, como Opadry®, a lista de cada componente individualmente com os respectivos quantitativos por lote e por unidade posológica e os códigos de DCB correspondentes. Esta exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso II, alínea "a) descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB)". Essa informação é necessária para o estabelecimento da condição registrada do medicamento.

4.2 C.2 Desenvolvimento Farmacotécnico

• E.1. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS RELEVANTES DO IFA

Justificar ausência do controle do tamanho de partícula para o IFA com base no impacto na formulação, processo produtivo, biodisponibilidade. / Esclarecer qual o meio adotado pela empresa para garantir que a forma polimórfica do fármaco permanece estável ao longo do processo produtivo do medicamento bem como ao longo do prazo de validade proposto para o medicamento, considerando que possíveis interconversões polimórficas podem acarretar alteração da solubilidade, à cristalização do fármaco e, conseqüentemente, da ação farmacológica do medicamento. Esta exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inc. I, item b), que solicita informações sobre as características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar no desempenho do produto terminado. Não foi discutida a ausência de controle do tamanho de partícula do IFA, que é de baixa solubilidade. / Foi verificado que o IFA possui mais de uma forma polimórfica, mas não foi discutido o impacto no medicamento.

• E.2. ISÔMEROS

Esclarecer qual o meio adotado pela empresa para controle de diferentes isômeros no medicamento. Informar se o isômero xx possui atividade farmacológica (se aplicável). Esta exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso I, alínea b), que solicita informações sobre as características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado. Foi verificado que o IFA possui mais de um isômero, mas não foi discutido o impacto no medicamento.

• E.3. FABRICANTE DE IFA PETICIONADO DIFERENTE DO APRESENTADO NO DESENVOLVIMENTO

Apresentar comparativo entre as rotas utilizadas pelo fabricante de IFA petitionado e o apresentado no desenvolvimento do medicamento, bem como os controles das etapas críticas do processo, comparativo do perfil de impurezas, das especificações utilizadas, incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas; características físico-químicas que podem impactar na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Esta exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso I, alínea b), que solicita informações sobre as características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado. Obedecer também aos requisitos pertinentes para inclusão de novo DIFA da RDC 73/2016. Considerando que houve mudança do fabricante de IFA no decorrer do desenvolvimento do medicamento, deve-se demonstrar que tal alteração não acarreta mudanças no desempenho do medicamento.

• E.4. ESTUDOS DE COMPARABILIDADE

Comprovar, por meio de dados comparativos, que as diferenças de fabricante do IFA/ local de fabricação do IFA/ formulação/ forma farmacêutica/ processo produtivo, incluindo princípio de funcionamento e o desenho dos equipamentos/ tamanho de lote / local de produção do medicamento não influenciam no desempenho e nos atributos de qualidade do medicamento. Caso seja apresentado estudo de biodisponibilidade relativa, este deve ser protocolado em aditamento segundo o código de assunto "557 MEDICAMENTO NOVO - Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção". No caso de outros estudos in vivo, estes devem ser protocolados por meio do aditamento assunto "1384 MEDICAMENTO NOVO – Aditamento para avaliação de segurança e eficácia". Os expedientes dos aditamentos devem ser mencionados no cumprimento de exigência relativo a esta Notificação. Esta exigência tem como base o inciso II do Art. 16 da Lei 6360/1976, que determina que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. O fabricante do IFA solicitado na petição inicial de registro é diferente utilizado no desenvolvimento do medicamento. / Os lotes apresentados nos estudos clínicos em avaliação pela Gerência de Segurança e Eficácia (GESEF) fase III tem local de fabricação diferente do que se pretende registrar.

- E.7. SEGURANÇA DE EXCIPIENTES EM FORMULAÇÕES PEDIÁTRICAS

Apresentar evidências técnicas de que cada excipiente/ o excipiente xxx utilizado no medicamento objeto do pleito de registro é seguro para o uso pediátrico na(s) faixa(s) de idade alvo. Esta exigência tem como base o inciso II, do Art. 16 da Lei 6360/1976, que dispõe que o produto deve ser reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe e o Art. 12 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre que a Anvisa poderá, a seu critério e mediante justificativa técnica, exigir provas adicionais de qualidade de medicamento. Na documentação submetida na petição inicial consta que os excipientes utilizados na formulação do medicamento são adequados para uso pediátrico, porém as referências para embasar esta afirmação não foram apresentadas. / Os excipientes citados não estão presentes na formulação do medicamento de referência e não consta no processo evidências da segurança destes para uso pediátrico. Como fundamentação técnica, destacamos que consta no guia “Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use”, emitido pela agência europeia (EMA): “é responsabilidade do requerente justificar que cada excipiente utilizado é seguro para o uso pretendido; a relevância dos dados adquiridos para cada excipiente proposto para a preparação deve ser resumida e discutida em relação aos grupos de idade alvo, indicação, via de administração e tipo de forma de dosagem, duração do tratamento, ingestão diária máxima do excipiente e exposição.”. O guia cita ainda as referências que devem ser consideradas ao se avaliar se um excipiente é adequado para um medicamento de uso pediátrico, por ordem de prioridade, e também apresenta um fluxo que esclarece como cada uma das evidências disponíveis pode ser considerada; estas diretrizes podem ser utilizadas pela empresa para elaborar o conteúdo a ser apresentado neste cumprimento de exigência.

- E.8 USO DE ETANOL EM FORMULAÇÕES PEDIÁTRICAS

Justificar o emprego de etanol na formulação em detrimento de outros solventes, considerando seu uso pediátrico. / Avaliar a segurança da concentração de álcool etílico empregada na formulação, considerando seu uso pediátrico. Avaliar necessidade de controle deste solvente na formulação. Observar para tanto a RE 01/2002, “Art. 2º Determinar que os produtos polivitamínicos destinados a crianças com idade inferior a 12 anos ou de USO PEDIÁTRICO, apresentem uma concentração máxima de etanol não superior a 0.5% em suas formulações”. Como o valor de 0,5% de etanol na formulação já está regulamentado para os medicamentos polivitamínicos de uso pediátrico, é razoável que o mesmo limite seja adotado para medicamentos sintéticos. Este limite deve ser combinado com o cálculo da dose diária administrada, ou seja, deve ser considerado o valor que for mais restritivo entre o cálculo permitido pela dose diária e o valor da concentração máxima por conteúdo. Considerar também o volume total de álcool no medicamento de forma a evitar casos de intoxicações por ingestão acidental do frasco. Esta exigência tem como base o inciso II do Art. 16 da Lei 6360/1976, que determina que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. A composição do Aroma de laranja 16012 Iceberg possui 20 a 30% de álcool etílico, que não foi considerada no cálculo de solventes residuais do produto acabado. Não foi justificado o uso de etanol na formulação / Não foi avaliada a segurança do emprego de etanol na formulação de uso pediátrico.

- E.10. COMPATIBILIDADE IFA E EXCIPIENTES

Apresentar esclarecimentos adicionais quanto a capacidade e representatividade dos dados fornecidos para comprovação da compatibilidade entre os componentes da formulação. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso I, alínea b), que solicita informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes. Foram apresentados resultados avaliados somente por métodos cromatográficos (teor e produtos de degradação) / Foram apresentados resultados avaliados somente por uma técnica / A empresa justificou que a formulação é qualitativamente igual à do medicamento referência e afirmou que possui estudos de estabilidade em andamento/concluídos, que comprovam a compatibilidade IFA e excipientes. Porém, em geral, os

dados apresentados são insuficientes para concluir sobre a compatibilidade entre os componentes da formulação.

Para avaliação da compatibilidade, são utilizadas associações de técnicas com princípios distintos, com o objetivo de detectar as possíveis interações e/ou incompatibilidades entre o IFA e os excipientes, que incluem: análises térmicas (calorimetria exploratória diferencial - DSC, análise termogravimétrica – TGA, análise térmica diferencial – DTA, calorimetria isotérmica de titulação – ITC); métodos espectroscópicos (infravermelho com transformada de fourier – FTIR, difração de raio-X – DRX e ressonância magnética nuclear – RMN), além das técnicas cromatográficas.

Os testes cromatográficos, por serem mais específicos, são considerados testes de monitoramento da incompatibilidade detectada pelos métodos capazes de uma detecção mais ampla e, em geral, isoladamente, não são capazes de assegurar que todas as possíveis incompatibilidades foram identificadas.

No caso de medicamentos genéricos, a semelhança da formulação qualitativa com a do medicamento referência não é suficiente, pois a quantidade e qualidade dos insumos, bem como os parâmetros do processo produtivo utilizados pelo medicamento referência são desconhecidos, dessa forma, não é possível inferir a compatibilidade a partir da comparação qualitativa.

- E.11. EXCESSO DE ATIVO

Justificar a utilização de excesso de princípio ativo na formulação. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso I, alínea e), que solicita a justificativa no caso de excesso de ativo. Não foi apresentada justificativa para o excesso de ativo empregado / Não foi informada a etapa do processo produtivo em que ocorre perda consistente do ativo / Não foi informada a causa da perda consistente do ativo durante o processo produtivo e as medidas tomadas para minimizá-la.

- E.14. TESTES PARA COMPRIMIDOS PARTIDOS

Justificar os testes realizados para as partes de comprimidos partidos. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso II, alínea d), que solicita a justificativa quanto à presença de sulco no comprimido e os devidos testes.

Os testes recomendados para partes de comprimido de liberação imediata são: Perda de massa nos extremos de dureza, uniformidade de doses unitárias, perfil de dissolução da parte (FDA Tablet Scoring; P&R Registro, EP 01/2018:0478 – Tablets; USP <705>)

Os testes recomendados para partes de comprimido de liberação modificada são: Perda de massa nos extremos de dureza, uniformidade de doses unitárias, perfil de dissolução da parte nos extremos de dureza, perfil de dissolução comparativo entre a parte e com o comprimido inteiro. (FDA Tablet Scoring; P&R Registro, EP 01/2018:0478 – Tablets; USP <705>).

Foi verificada a ausência do(s) teste(s) xxx, importantes para comprovação da integridade e desempenho da parte do comprimido.

- E.15. PODER DISCRIMINATIVO DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO

Apresentar relatório complementar de desenvolvimento do método de dissolução demonstrando que as condições do ensaio de dissolução adotadas pela empresa são as mais adequadas ao produto acabado, comprovando seu poder discriminativo. Essa exigência tem como base a RDC 31/2010, que dispõe que “XXI – Método de Dissolução Discriminativo: método capaz de evidenciar mudanças significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos testados que podem afetar o desempenho da formulação”. PARA MEDICAMENTOS NOVOS, INCLUIR: Apesar de a RDC 31/2010 tratar da realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, este é o dispositivo vigente atual que dispõe sobre o desenvolvimento do método de dissolução, por isso é utilizado para embasar a presente exigência. A demonstração da adequabilidade do método de dissolução eleito para o produto em estudo garante a confiabilidade dos resultados obtidos com o método e, portanto, é essencial para a qualidade do medicamento cujo

registro está sendo pleiteado. Não foram apresentados dados suficientes para justificar as condições do método de dissolução adotado pela empresa.

- E.16. DESENVOLVIMENTO EXTENSIVO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO

Apresentar relatório de desenvolvimento extensivo do método de dissolução/ Apresentar justificativa para aplicação do método padronizado na condição xxx, diferente do que está elencado no Guia 14/2018, versão 2 de 10/2021, Seção 7. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 44, que solicita o relatório de desenvolvimento do método de dissolução para medicamentos genéricos e similares. O emprego do método de dissolução padronizado é uma alternativa com base técnico-científica para a otimização da etapa de desenvolvimento do método de dissolução. Caso seja escolhida essa abordagem, os requisitos mínimos apontados na referida seção do Guia são de cumprimento obrigatório para a não apresentação de um relatório de desenvolvimento extensivo do método de dissolução, requisito obrigatório. Foi verificado que não são atendidos os requisitos mínimos necessários para o emprego do método padronizado. Dessa forma, é necessário o desenvolvimento extensivo do método de dissolução. / Dessa forma, é necessária justificativa para emprego do método padronizado na condição xxx.

- E.17. PODER DISCRIMINATIVO DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO FARMACOPEICO

Apresentar relatório de desenvolvimento do método de dissolução demonstrando que as condições do ensaio de dissolução adotadas pela empresa são as mais adequadas ao produto acabado, comprovando seu poder discriminativo. Essa exigência tem como base o parágrafo primeiro do Art. 14 da RDC 31/2010, que dispõe que o relatório de desenvolvimento do método de dissolução pode ser adotado quando o método de dissolução descrito em compêndio oficial não é adequado para o produto, desde que devidamente comprovado. A demonstração da adequabilidade do método de dissolução eleito para o produto em estudo garante a confiabilidade dos resultados obtidos com o método e, portanto, é essencial para a qualidade do medicamento cujo registro está sendo pleiteado. Foi verificado que o método farmacopeico adotado pela empresa não é discriminativo.

Neste caso, verificar ainda a pertinência de se incluir a exigência abaixo, referente a estudo de estabilidade.

Avaliar o impacto da mudança de método de dissolução nos estudos de estabilidade em andamento/concluídos e realizar as adequações necessárias caso haja alteração do método conforme item x desta notificação de exigência. Caso o estudo esteja em curso, apresentar resultados de dissolução em todos os tempos disponíveis/ ao menos no tempo final do estudo de estabilidade. Apresentar protocolo de estudo de estabilidade dos três primeiros lotes industriais com emprego do novo método em todos os tempos.

Esta exigência tem como base o inciso IX do Art. 24 da RDC 200/2017, que dispõe sobre a apresentação dos resultados de estudo de estabilidade para comprovação do prazo de validade e Art. 47 da RDC 318/2019 que dispõe que métodos analíticos indicativos de estabilidade devem ser utilizados nas análises de estabilidade.

- E.18. ESPECIFICAÇÃO DE DISSOLUÇÃO:

Revisar a especificação do teste de dissolução adotada de forma que esta seja representativa do comportamento do biolote, apresentando as justificativas para o que foi proposto. / Esclarecer como foram definidas as especificações adotadas. Essa exigência tem como base o Art. 14 da RDC 31/2010, alínea “f) demonstração e justificativa da escolha do valor de Q (quantidade de substância ativa dissolvida expressa como porcentagem do valor rotulado da dose unitária)”. A empresa definiu a especificação com base na monografia farmacopeica, porém esse critério não representa o comportamento do lote utilizado para fins de bioequivalência (biolote)/ A empresa definiu a especificação com base no medicamento referência, porém esse critério não representa o comportamento do lote utilizado para fins de bioequivalência (biolote). Conforme os dados de dissolução apresentados no processo, incluindo o estudo de perfil de dissolução (prévio ao estudo de

bioequivalência) realizado pelo centro de equivalência farmacêutica, o lote apresentou dissolução muito rápida (> 85% em 15 minutos). Diante disso, a especificação estabelecida para controle de qualidade, equivalência farmacêutica e estabilidade, $Q > 80\%$ em 60 minutos (onde Q é a quantidade de substância ativa dissolvida expressa como porcentagem do valor rotulado da dose unitária), é inadequada para detecção de possíveis alterações na dissolução do produto.

Neste caso, verificar ainda a pertinência de se incluir a exigência abaixo, referente a estudo de estabilidade.

Apresentar relatório de estudo de estabilidade dos lotes xxx revisado a fim de considerar a avaliação dos resultados obtidos frente à especificação alterada para atendimento dos itens x desta notificação de exigência (ensaio de dissolução). Caso a empresa não possua os resultados completos (caso ocorra alteração no tempo de coleta por exemplo), apresentar resultados de dissolução em todos os tempos disponíveis/ ao menos no tempo final do estudo de estabilidade, racional que demonstre que a empresa possui os dados e informações suficientes para assegurar que o produto cumprirá consistentemente com a especificação ajustada ao longo de todo o seu prazo de validade e protocolo de estudo de estabilidade dos três primeiros lotes industriais com emprego do novo método em todos os tempos.

Esta exigência tem como base o inciso IX do Art. 24 da RDC 200/2017, que dispõe sobre a apresentação dos resultados de estudo de estabilidade para comprovação do prazo de validade. É necessário assegurar que o produto atenda ao critério de aceitação revisado do teste de dissolução durante todo o prazo de validade.

- E.19. MEIO DE DISSOLUÇÃO:

Apresentar dados de solubilidade do IFA e/ou perfis de dissolução do medicamento na faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8) a 37°C./ Verificar a adequabilidade do meio de dissolução escolhido. Essa exigência tem como base o Art. 14 da RDC 31/2010, alínea “b) demonstração de que o meio de dissolução é o mais adequado à substância ativa na forma farmacêutica em estudo. A demonstração requer a investigação de curvas de dissolução na faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), como, por exemplo, em pH 1,2; 4,5 e 6,8, considerando a temperatura de 37°C ± 1°C”. Não foi comprovado que o meio adotado para o método de dissolução é o mais adequado para o medicamento cujo registro está sendo pleiteado.

- E.20. TENSOATIVO

Justificar a concentração de tensoativo empregada no método de dissolução. Essa exigência tem como base o Art. 14 da RDC 31/2010, alínea “e) comprovação da necessidade de uso de tensoativos, bem como da quantidade empregada, quando aplicável”. A demonstração de que a concentração do tensoativo escolhida é a mais baixa possível por meio da apresentação de dados experimentais é de grande relevância para a comprovação do poder discriminativo do método de dissolução. Não foram apresentados dados experimentais empregando diferentes concentrações e diferentes tensoativos para comprovar que a concentração empregada foi a menor possível.

- E.21. APARATO E VELOCIDADE

Justificar o emprego do aparato xxx na velocidade xxx no método de dissolução. Essa exigência tem como base o Art. 14 da RDC 31/2010, alínea “c) demonstração de que o aparato, a rotação e os filtros utilizados no procedimento de coleta de amostras são os mais adequados à substância ativa e à forma farmacêutica em estudo”. Não foram apresentados dados experimentais empregando diferentes aparatos e diferentes rotações para comprovar a escolha da condição mais adequada e discriminativa.

- E.22. ESPECIFICAÇÃO DE DISSOLUÇÃO – LIBERAÇÃO MODIFICADA

Justificar e revisar a especificação do teste de dissolução adotada. / Esclarecer como foram definidas as especificações adotadas. Essa exigência tem como base o Art. 14 da RDC 31/2010, alínea “f)

demonstração e justificativa da escolha do valor de Q (quantidade de substância ativa dissolvida expressa como porcentagem do valor rotulado da dose unitária)". Ainda, de acordo com Guia de Dissolução 14/2018, versão 02, o intervalo recomendado em qualquer tempo da especificação é de $\pm 10\%$ do valor médio de dissolução obtido a partir do biolote. As especificações não foram determinadas a partir da média de dissolução do biolote, tampouco obedecem ao intervalo de $\pm 10\%$.

- E.23. UTILIZAÇÃO NO GENÉRICO DE IFA COM POLIMORFO/ PSEUDOPOLIMORFO DIFERENTE DO REFERÊNCIA

Avaliar os eventuais impactos da diferença da forma polimórfica/pseudo-polimórfica entre o IFA utilizado no medicamento objeto do pleito de registro e o IFA utilizado no medicamento de referência e justificar por que a empresa optou por não utilizar a mesma forma. Esta exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inc. I, item b), que solicita informações sobre as características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado. Foi verificado que o IFA utilizado no medicamento objeto do pleito de registro utiliza a forma xxx anidro/ forma X e o IFA utilizado no medicamento de referência é o xxxx monoidratado/forma Y.

- E.24. UTILIZAÇÃO DE VIDROS TIPO III PARA MEDICAMENTOS PARENTERAIS

Apresentar dados de compatibilidade e de extraíveis e lixiviáveis para o medicamento de uso parenteral, considerando também a composição das soluções de reconstituição e diluição (caso aplicável). Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso I, alínea a, que solicita informações sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem. Foi empregado o frasco de vidro tipo III para embalagem primária do medicamento, que é destinado ao acondicionamento de soluções de uso tópico e oral (F. Bras. 6ª ed.). Em geral, não são utilizados para uso de produtos parenterais, incluindo pós, exceto quando aprovado por estudos de estabilidade (F. Bras. 6ªed e USP <660>). Essas informações são importantes para demonstrar a adequabilidade e segurança do sistema de embalagem empregado para o medicamento.

Neste caso, verificar ainda a pertinência de se incluir a exigência abaixo, referente a estudo de estabilidade.

Apresentar os dados atualizados dos estudos de estabilidade de longa duração, após reconstituição e diluição (caso aplicável) até o tempo para o qual a empresa possua resultados disponíveis em conformidade com o cronograma do estudo, comprovando a adequabilidade do sistema de embalagem empregado para o medicamento. Esta exigência tem como base o inciso IX do Art. 24 da RDC 200/2017, que dispõe sobre a apresentação dos resultados de estudo de estabilidade para comprovação do prazo de validade. Em geral, frascos de vidro tipo III não são utilizados para produtos de uso parenteral, incluindo pós, exceto quando dados dos estudos de estabilidade indicam que o vidro tipo III é satisfatório (USP <660> e F. Bras. 6ªed). Deste modo, a apresentação dos resultados atualizados é imprescindível para a análise da qualidade do medicamento e para possibilitar a aprovação do prazo de validade definitivo.

- E.25. ESTUDO DE EXTRAÍVEIS E LIXIVIÁVEIS

Apresentar estudos realizados para identificar, quantificar e monitorar componentes extraíveis e/ou lixiviáveis dos materiais de embalagem.

Esta exigência tem como base o Art. 24, I, a) da RDC n. 200/2017 que dispõe que para o registro de medicamento deve ser apresentado o resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem e o inciso II, Art. 16 da Lei 6360/1976 que dispõe o produto, através de comprovação científica e de análise, deve ser seguro e eficaz para o uso a que se propõe e possuir a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. No processo não consta estudo de extraíveis ou lixiviáveis. OU

No processo consta um estudo conduzido pelo fabricante do material de embalagem, realizado apenas com o solvente água, que não reflete a formulação do medicamento objeto do pleito de registro, que contém álcool/ solvente e pH ácido. Conforme descrito no método geral USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables associated with pharmaceutical packing/ delivery systems, produtos administrados pela via parenteral/oftálmica/inalatória/transdérmica são considerados de alto risco em relação à compostos que podem ser lixiviados do material de embalagem para o medicamento.

- E.26. TESTE DE EFICÁCIA ANTIMICROBIANA

Apresentar resultados do teste de eficácia antimicrobiana, considerando o emprego do conservante na formulação. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso II, alínea b), que solicita informações sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, bem como o inciso II, Art. 16 da Lei 6360/1976 que dispõe o produto, através de comprovação científica e de análise, deve ser seguro e eficaz para o uso a que se propõe e possuir a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. Não foi apresentado teste de eficácia antimicrobiana realizado segundo F. Bras. 6º ed.;, “5.5.3.4. Teste de Eficácia Antimicrobiana” ou capítulo correspondente de outra farmacopeia oficial reconhecida pela Anvisa.

- E.27. RISCO DE INTERAÇÃO DO MEDICAMENTO COM O SISTEMA DE EMBALAGEM

Avaliar o risco de interação do material de embalagem com o medicamento objeto do pleito de registro, inclusive o risco de extração e lixiviação. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso I, alínea a), que solicita informações sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem. Não foi apresentada discussão sobre o risco de lixiviáveis no medicamento, que, mesmo sendo de uso oral, é de uso crônico, embalado em frasco plástico e possui co-solvente em sua formulação, o que pode causar maior extração de substâncias da embalagem. É responsabilidade da fabricante do medicamento avaliar o risco de extração e lixiviação mesmo para formas farmacêuticas de baixo risco.

- E.28. UTILIZAÇÃO DE VIDROS TIPO III PARA MEDICAMENTOS PARENTERAIS

Apresentar dados de compatibilidade e de extraíveis e lixiviáveis para o medicamento de uso parenteral, considerando também a composição das soluções de reconstituição e diluição (caso aplicável). Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso I, alínea a que solicita informações sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem. Foi empregado o frasco de vidro tipo III para embalagem primária do medicamento, que é destinado ao acondicionamento de soluções de uso tópico e oral (Farm. Bras. 6º ed.). Em geral, não são utilizados para uso de produtos parenterais, incluindo pós, exceto quando aprovado por estudos de estabilidade (Farm. Bras. 6º ed. e USP <660>). Essas informações são importantes para demonstrar a adequabilidade e segurança do sistema de embalagem empregado para o medicamento.

- E.29. ADEQUABILIDADE DO SISTEMA DE EMBALAGEM

Apresentar discussão e/ou estudos comprobatórios de que o sistema de embalagem proposto é adequado para o medicamento, considerando o seu grau de proteção contraluz e umidade, a segurança, a compatibilidade, a funcionalidade, caso aplicável; a forma farmacêutica e via de administração do medicamento. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, art. 24, inciso I, alínea a), que solicita informações sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem. Não foi apresentada justificativa técnica para a escolha do sistema de embalagem empregado para o medicamento.

- E.30. ESTUDO DE DOSE DUMPING POR ÁLCOOL

Apresentar estudos de liberação (dissolução) in vitro do medicamento objeto do pleito de registro e do medicamento de referência (manter medicamento de referência apenas para genéricos e similares) na presença de diferentes concentrações de álcool. No caso de produtos registrados em várias concentrações, pelo menos a maior e a menor concentração devem ser testadas. Essa exigência tem como base a Lei 6360/1976, Art. 16, inc. II, que estabelece que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias e o Parágrafo único do Art. 7º da RDC 200/2017 que estabelece que a Anvisa poderá requerer, a seu critério e mediante justificativa técnica, testes que deverão ser apresentados nos casos não previstos nesta Resolução. Os dados do estudo solicitado são relevantes para avaliar se o consumo de bebidas alcoólicas concomitantemente com o medicamento pode afetar o mecanismo de liberação in vivo do fármaco, levando a uma liberação rápida de quantidades elevadas do fármaco (dose dumping) e a uma exposição sistêmica alterada a ponto de colocar o paciente em risco. O guia FDA Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations (04/2022) recomenda que sejam conduzidos estudos in vitro para determinar o potencial para dose dumping por álcool in vivo em medicamentos de liberação modificada e estabelece no anexo C os detalhes relacionados ao desenho dos estudos. Sugere-se que o estudo seja apresentado conforme este Guia ou outra referência técnica cientificamente embasada.

4.3 C.3 Fabricação

• E.2. DADOS DE PRODUÇÃO DO PRODUTO INTERMEDIÁRIO

Apresentar os seguintes documentos referentes a produção do produto intermediário xxxxx pela empresa xxx: i.) dossiê de fabricação completo de um lote do intermediário (correspondente ao lote apresentado na etapa de fabricação do produto acabado, no qual foram realizados os estudos de equivalência farmacêutica; para outros dois lotes (fabricados recentemente), das fichas de pesagens e das fichas de cálculo de rendimento das etapas de manipulação e embalagem final; ii.) nome do(s) local(is) de fabricação envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade do intermediário; iii.) fórmula do lote; iv.) fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto intermediário; v.) informações sobre o tamanho do lote do produto intermediário; v.) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades; vi.) controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; vii.) relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão; viii) informações sobre a estabilidade do intermediário, se aplicável. O produto intermediário xxxxxx enquadra-se na definição de produto intermediário, descrita no inciso XXXIV do Art. 4º da RDC nº 200/2017: “produto parcialmente processado contendo o IFA e que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel”. Considerando que a produção do produto intermediário é uma etapa da produção do produto terminado, a apresentação dos documentos solicitados nesta exigência é necessária para atendimento do inciso III do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017. A apresentação das informações constantes nos documentos solicitados é essencial para a avaliação da segurança e qualidade do medicamento cujo registro está sendo pleiteado.

• E.3. DESCRIÇÃO DO PROCESSO PRODUTIVO

Apresentar descrição detalhada do processo produtivo, incluindo as operações unitárias / parâmetros de operação de cada um dos equipamentos (tempo, velocidade do misturador, tamanho de abertura das malhas, dentre outros) / a sequência e quantidade de adição das matérias primas/ etapas que

possuem controle em processo e seus respectivos critérios de aceitação. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso III, alínea d, que dispõe sobre “(...) a descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários”. A descrição enviada previamente pelo fabricante do medicamento não fornece detalhamento suficiente para análise técnica.

- E.4. CONTROLE EM PROCESSO

Informar os controles em processo associados às etapas produtivas, com seus respectivos critérios de aceitação. Justificar os controles adotados. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso III, alínea d, que dispõe sobre “(...) a descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários”. Não foram enviadas informações sobre o controle em processo adotado para o medicamento.

- E.5. CAPACIDADE, PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO E DESENHO DOS EQUIPAMENTOS

Informar a capacidade (mínima/máxima em litros e quilos) e demonstrar que a capacidade selecionada é adequada para a fabricação do produto. / Informar o princípio de funcionamento (classe) e o desenho (subclasse) dos equipamentos XXX, utilizados no processo produtivo. Essa exigência tem como base RDC 200/2017, Art. 24, inciso IV alínea “e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades”. Não foram encaminhadas as informações sobre todos os equipamentos utilizados no processo produtivo.

- E.6. ESTUDO DE TEMPO DE ESPERA – MEDICAMENTOS ESTÉREIS

Justificar tecnicamente o tempo máximo de armazenamento da solução antes do envase (holding time) empregado para o medicamento, considerando, entre outros aspectos, a possibilidade de contaminação microbológica do produto e dados obtidos durante a validação do processo de fabricação, se aplicável. Essa exigência tem como base a IN Nº 35/2019, artigos 91 e 107: “Art. 91 Devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação durante todas as etapas de processamento, incluindo as etapas anteriores à esterilização.”. “Art. 107. O tempo entre o início da preparação de uma solução e sua esterilização ou filtração, através de um filtro de retenção de micro-organismos, deve ser minimizado”. Foi verificado que a solução permaneceu no tanque de estocagem por mais de 24 horas, o que não foi justificado.

- E.7. INFORMAÇÕES FILTRO – FILTRAÇÃO

Apresentar informações sobre o(s) filtro(s) utilizado(s) para filtração do medicamento: Especificações dos filtros (como material do elemento filtrante, tamanho dos poros, dimensões e outros aplicáveis); / Esclarecer se foram realizados estudos de compatibilidade da formulação com o filtro, de modo a avaliar possível adsorção de componentes da formulação ou migração de componentes dos filtros para o produto./ Descrever qual o método empregado para verificação da integridade dos filtros esterilizantes e os critérios de aceitação estabelecidos.

Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso IV, alínea “d) informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários” e a IN 35/2019,

“Art. 150, 151 e 152, que determinam que soluções ou líquidos devem ser filtrados através de um filtro estéril de tamanho de poro nominal de 0,22 micrometros ou menor, ou com propriedades de retenção de microrganismos minimamente equivalentes; que devem possuir características mínimas de disseminação de fibras; que é indicada uma segunda filtração por meio de um filtro esterilizado de retenção de microrganismos adicional, imediatamente antes do envase. /

“Art. 153 A integridade do filtro esterilizado deve ser verificada antes do uso e deve ser confirmada imediatamente após o uso, por meio de métodos apropriados, tais como ensaio do ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção de pressão.” /

“Art. 158 O filtro não deve afetar o produto, seja pela remoção de seus ingredientes ou pela adição de outras substâncias”.

Não foram fornecidas informações suficientes sobre os filtros utilizados na filtração esterilizante.

- E.8. DOSSIÊS DE PRODUÇÃO

Enviar os dossiês de produção do lote submetido aos estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência (biolote). / Enviar dossiê de produção da etapa de mistura/ embalagem do medicamento. / Enviar cópias dos laudos de análise do controle de qualidade do medicamento, das fichas de pesagens e das fichas de cálculo de rendimento das etapas de manipulação, embalagem e final para dois lotes adicionais. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso III, item a) que solicita a apresentação do dossiê de produção referente a um lote, e o Anexo I da RDC 200/2017. Não foram apresentadas as informações solicitadas.

- E.9. DOSSIÊS DE PRODUÇÃO PARA TODAS AS CONCENTRAÇÕES

Enviar dossiê de produção de cada concentração do medicamento. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, §5º, relacionado à alínea "a" do inciso III, que dispõe que nos casos em que a solicitação de registro se referir a mais de uma concentração, o dossiê de produção deverá ser apresentado para a maior e menor concentração, desde que as formulações sejam qualitativamente iguais, sejam proporcionais e sejam fabricadas no mesmo local e com mesmo processo produtivo. As formulações das diferentes concentrações a serem registradas não cumprem com o referido requisito, portanto devem ser apresentados os dossiês de cada concentração.

- E.12. VALIDAÇÃO DO PROCESSO PRODUTIVO

Apresentar justificativa técnica embasada em dados para demonstrar como a empresa estabeleceu as faixas de trabalho para os parâmetros de processo (como por exemplo, velocidade de mistura, força de compressão) e como assegura a robustez do processo nos extremos das faixas estabelecidas (como por exemplo velocidade de 300 a 900 rpm).

Conforme definido no item VIII do Guia no 01/2017 que trata sobre a elaboração do relatório sumário de validação de processo, recomenda-se que o relatório sumario de validação contemple uma avaliação do processo em condições extremas em lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) ou lotes pilotos, nos quais se pode determinar a robustez do processo. O cumprimento desta exigência é necessário para atendimento alínea g), do inciso III do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação do relatório sumário da validação do processo de fabricação.

Foi observado que foi estabelecida a faixa de agitação xx a xx rpm, porém nos três lotes submetidos para registro foi praticada a velocidade de xx rpm. Desta forma, não foi demonstrado que a faixa proposta é adequada.

- E.13. VALIDAÇÃO DO PROCESSO PRODUTIVO

Complementar os dados de validação do processo de fabricação, apresentando análise de risco do processo produtivo com identificação das etapas críticas do processo e indicação de como esses pontos críticos são controlados/ plano de amostragem utilizado na validação e o racional para estabelecimento deste/ xxx. Essa exigência tem como base a alínea g), do inciso IV do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão. Conforme disposto na RDC 658/2022, Art. 12, § 2º inciso II,, as etapas críticas dos processos de fabricação, bem como quaisquer mudanças significativas, devem estar validadas. Outras etapas do processo devem

estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade.

- E.14. CBPF

Apresentar cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido, emitido pela Anvisa, em favor da empresa solicitante, para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado, a fim de atender o disposto no inciso V do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação deste documento e o § 5º do referido artigo que dispõe que a falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação. Foi verificado que a certificação da linha onde o produto objeto do pleito de registro é fabricado se deu pela Resolução RE nº xx de xx. Portanto, o referido certificado se encontra expirado desde xxx/20XX.

OU Considerando que certificado apresentado no processo inicial expira em XX/XX/20XX, é possível que no momento da finalização desta análise este já esteja expirado.

- AUSÊNCIA DE JUSTIFICATIVA PARA O MÉTODO DE ESTERILIZAÇÃO ESCOLHIDO

Quando relevante, o método de esterilização deve ser explicado e justificado.

4.4 C.4 Controle de Excipientes

- E.2. SOLVENTES RESIDUAIS EM EXCIPIENTES

Esclarecer como é garantido que o(s) excipiente(s) xxxx possui(em) níveis de solventes residuais que não extrapolam os limites de segurança definidos no capítulo 5.2.33 da Farmacopeia Brasileira, no capítulo geral USP <467> Residual Solvents e guia ICH Q3C - Impurities: Guideline for Residual Solvents. Esta exigência tem como base a Lei 6.360/1976, "Art. 76. Nenhuma matéria-prima poderá ser empregada na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável (...)". Ainda, conforme a RDC 301/2019, "Art. 179. Os requisitos de qualidade estabelecidos pelo fabricante para as matérias-primas devem ser discutidos e acordados com os fornecedores.". Desta forma, nos casos em que os laudos dos fabricantes das matérias primas não incluam a quantificação de solventes residuais, a empresa deverá buscar esta informação com cada fornecedor. Foi verificado que não consta monitoramento de solventes residuais no excipiente xxxx e que não consta no processo informação se há emprego de solvente na fabricação deste.

- E.4. CONTROLE DE ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME TRANSMISSIVEL

Apresentar informações completas sobre a origem – animal ou vegetal - do excipiente xxx e sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível. Preencher os quadros Q1 e apresentar certificados de acordo com o quadro Q3 da RDC 68/2003, se aplicável, para cada fornecedor/fabricante de matéria prima e cada país de origem. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inciso V, alínea b), que determina que a empresa deve apresentar informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com as RDCs 305/2002 e 68/2003. Foram prestadas informações somente do excipiente xxx. / Foram prestadas informações somente sobre o fabricante xxx. / Foram prestadas informações somente do excipiente proveniente do país xxx, porém ele pode ser originado dos países xxxx.

- E.5. CONTROLE DE IMPUREZAS ELEMENTARES EM EXCIPIENTES

Justificar a exclusão do ensaio de metais pesados da especificação do excipiente xxxx. Caso esta exclusão tenha sido realizada com base no guia ICH Q3D, apresentar a análise de risco de impurezas elementares. Esta exigência tem como base o Art. 76. da Lei 6.360/1976 que dispõe que nenhuma matéria-prima poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável. Alternativamente, a empresa poderá incluir o teste ensaio limite de metais pesados de acordo com a F. Bras. 6ª ed. Destacamos que, após o deferimento do processo, a empresa poderá optar por adequar o teste para impurezas elementares conforme norma de pós-

registro vigente ou, obrigatoriamente, quando houver implementação do guia ICH Q3D no Brasil. Destaca-se que a exclusão do ensaio de metais pesados das monografias da farmacopeia americana e europeia ocorreu em função da introdução dos capítulos gerais sobre impurezas elementares.

4.5 C.5 Controle do Medicamento

• E.1. ESPECIFICAÇÃO ELABORADA SEM CONSIDERAR MONOGRAFIA

Atualizar a especificação do medicamento proposta pela empresa de forma que esta seja elaborada utilizando como referência uma monografia de produto acabado descrita em um compêndio oficial reconhecido pela Anvisa. Por exemplo, verificar a(s) monografia(s) do produto acabado, disponível(s) na(s) Farmacopeia(s) XXXX. Apresentar ainda comparativo evidenciando que a especificação adotada pela empresa atende à monografia adotada como referência, incluindo também a correlação da nomenclatura adotada para as impurezas especificadas na documentação apresentada para registro com a nomenclatura adotada na monografia e a nomenclatura adotada pelo fabricante do IFA. Esta exigência tem como base Art. 121 da RDC 658/2022, que dispõe que os documentos relacionados ao Sistema de Gestão da Qualidade devem ser revisados regularmente e mantidos atualizados e o cumprimento desta exigência é necessário para atendimento do inciso V do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre o controle de qualidade do produto terminado. A especificação apresentada no processo de registro tem como referência apenas especificações internas, sem considerar que há monografia vigente para este produto acabado. Além disso, as especificações descritas na página xxx da petição inicial não correspondem às especificações descritas na versão vigente das monografias farmacopeicas adotadas, visto que, por exemplo, o ensaio de substâncias relacionadas não contempla todas as impurezas específicas descritas na monografia da farmacopeia xxx.

• E.2. AUSÊNCIA DE TESTES NA ESPECIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Justificar a ausência do teste XXX na especificação (de liberação/estabilidade) do produto acabado, considerando o potencial impacto da ausência do teste na avaliação da qualidade do medicamento. O cumprimento desta exigência é necessário para atendimento do inciso V do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre o controle de qualidade do produto terminado. A empresa não realiza o teste mencionado, que está previsto nos testes específicos para a forma farmacêutica XXX, conforme capítulo geral USP/Guia ICH Q6A./ A monografia da USP, adotada como referência pela empresa, indica a realização do XXX. Entretanto, não consta este ensaio na especificação apresentada.

• E.3. SOLVENTES RESIDUAIS NO MEDICAMENTO

Demonstrar como é garantido que os níveis de solventes residuais no medicamento, considerando os solventes provenientes do(s) IFA(s) e dos excipientes, não extrapolam os limites de segurança definidos, considerando a dose diária ingerida do medicamento. / Apresentar o que for aplicável: i.) demonstrar o somatório dos solventes presentes em cada excipiente do produto acabado, de forma a demonstrar que o este cumpre com a opção II do método geral da USP <467> ou; ii.) método de análise de solvente residual adotado pela empresa e a respectiva validação. /O cumprimento desta exigência é necessário para atendimento do inciso II do art. 16 da Lei 6360/1976, que dispõe que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias. A empresa emprega o solvente orgânico xxxxx na etapa de granulação xxx úmida, e não controla tal solvente residual no produto acabado. E/OU Considerando que os níveis de solventes residuais não são monitorados em todas as matérias-primas utilizadas na fabricação do medicamento, a empresa não demonstra como é garantido que os níveis de solventes residuais (incluindo os provenientes de excipientes) no produto acabado não extrapolam os limites definidos em compêndio oficial, considerando a dose diária ingerida do medicamento./ No método de análise consta apenas “realizar

método de análise”, sem que o método tenha sido apresentado. Também não consta no processo avaliação dos solventes presentes em cada excipiente do produto acabado e o somatório deste, de forma a justificar a não realização de ensaio. A realização do monitoramento de solventes residuais no produto acabado é preconizada pelo capítulo <467> “Residual Solvents” da Farmacopeia Americana, além dos Guias Q3C(R5) “Impurities: guideline for residual solvents” e Q6A “Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances” do ICH.

- E.4. IMPUREZAS ELEMENTARES MEDICAMENTO

Apresentar avaliação de risco para impurezas elementares presentes no medicamento. Informar ainda as impurezas elementares potencialmente presentes nas matérias primas utilizadas no medicamento, com respectivos limites. Alternativamente, a empresa poderá incluir o teste ensaio limite de metais pesados de acordo com a F. Bras. 6ª ed. no IFA, em todos os excipientes ou no medicamento e optar por fazer a adequação ao guia ICH Q3D quando este for implementado no Brasil. Esta exigência tem como base o Art. 16, inciso II, da Lei nº 6.360/1976 que dispõe que o produto, através de comprovação científica e de análise, deve ser reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe. Foi verificado que a análise de risco apresentada está incompleta/ o ensaio de metais pesados não é realizado em todos os excipientes, tampouco no medicamento.

- E.6. VERIFICAÇÃO MÉTODO FARMACOPEICO

Apresentar evidências documentadas da verificação da adequabilidade do(s) método(s) compendial(is) xxx/ Avaliar os parâmetros de xxx e xxx para a verificação do método XX. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, “Art. 7º Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial”. A empresa não comprova que este método farmacopeico adotado está adequado para a finalidade a que se destina, considerando as condições operacionais do laboratório onde o este é executado e as peculiaridades da formulação do produto.

- E.7. TRANSFERÊNCIA DE MÉTODO ANALÍTICO

Apresentar a validação ou transferência do método analítico xxx de forma a comprovar que a empresa xxx está apta a realizar o teste/Avaliar os parâmetros de xxx e xxx para a validação do método xxx. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, “Art. 9º No caso de transferência de método entre laboratórios, esse será considerado validado, desde que seja realizado um estudo de validação parcial nas dependências do laboratório receptor”. Não foram encaminhadas as validações de método analítico e/ou transferências de método para o fabricante do medicamento.

- E.8. AVALIAÇÃO SELETIVIDADE COM TODOS OS POSSÍVEIS INTERFERENTES

Reavaliar o parâmetro seletividade do método xxx incluindo a avaliação da interferência do placebo/ padrão de impurezas conhecidas/ diluente/meio de dissolução/ fase móvel/ impurezas conhecidas listadas na especificação/amostras submetidas a condições de estresse. Essa exigência tem como base o Art. 21 da RDC 166/2017, que preconiza que a seletividade deve ser demonstrada por meio da comprovação de que a resposta analítica se deve exclusivamente ao analito, sem interferência do diluente, da matriz, de impurezas ou de produtos de degradação. A avaliação da especificidade do método apresentada no relatório xxx contemplou apenas a avaliação de interferência do branco e de uma única impureza conhecida.

- E.9. SEPARAÇÃO DOS PICOS NOS MÉTODOS DE TEOR E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

Justificar a adoção do critério de aceitação para resolução de xxx entre os picos adjacentes xxx e yyyx. Essa exigência tem como base a definição de seletividade da RDC 166/2017: “É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz”. Em geral, recomenda-se uma resolução maior de 2 entre o analito (de interesse) e o pico de interferência mais próximo (impureza,

excipiente, padrão externo etc.). O valor adotado pela empresa, de não menos que 1,0, não é capaz de assegurar a separação dos picos.

- E.10. PUREZA DOS PICOS DE ATIVO NOS MÉTODOS DE TEOR E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

Encaminhar comprovação da pureza cromatográfica do sinal dos analitos (IFA) nas soluções avaliadas na seletividade do método xxx. Para o cumprimento satisfatório a esse item a empresa deverá enviar os relatórios de pureza de pico emitidos pelo software em tamanho adequado, preferencialmente coloridos, incluindo o tipo de integração (manual ou automática), os impactos de eventuais ajustes manuais de integração na área e no gráfico de pureza de pico e os valores de pureza de pico calculados, de modo que seja possível comprovar ausência de interferentes. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, Art. 19, “Parágrafo único. No caso de métodos cromatográficos, deve ser comprovada a pureza cromatográfica do sinal do analito, exceto para produtos biológicos”. Foram apresentados resultados de pureza de pico apenas com amostras na presença das impurezas x e y, que são insuficientes para comprovação da pureza do pico do ativo na presença de todas as impurezas do medicamento.

- E.11. LINEARIDADE NÃO REALIZADA COM PADRÃO/ NÃO REALIZADA COM TODAS AS IMPUREZAS CONHECIDAS

Repetir a avaliação do parâmetro linearidade com uso de padrão/padrão de todas as impurezas disponíveis. Essa exigência tem como base na RDC 166/2017, “Art. 25. Para o estabelecimento da linearidade, deve-se utilizar, no mínimo, 5 (cinco) concentrações diferentes da SQR para as soluções preparadas em, no mínimo, triplicata”. Foram utilizadas amostras para avaliação do parâmetro linearidade. Não foram utilizados padrões de impurezas para todas as impurezas especificadas que possuem padrões disponíveis.

- E.12. LINEARIDADE – INTERVALO LINEAR INCORRETO

Reavaliar o intervalo linear para a impureza XXX, que foi considerada inadequado. Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, Art. 32, inciso IV, que preconiza que, em ensaios para determinação de impurezas, os limites percentuais do analito contidos no intervalo de linearidade devem incluir o limite de quantificação até 120% da concentração no limite da especificação de cada impureza individual. O intervalo de linearidade avaliado na validação apresentada incluiu apenas concentrações de XX a XX mg/ml, que correspondem a X% e X% da concentração alvo, ou X% do limite da especificação.

- E.14. LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO E DE NOTIFICAÇÃO:

Reavaliar o limite de quantificação do ativo (XXX) e das impurezas conhecidas (XXX). O limite de quantificação validado é maior que o limite de notificação (0,x%) e, portanto, está em desacordo com as orientações do Art. 56 da RDC 166/2017, que estabelece que o limite de quantificação deve ser coerente com o limite de especificação da impureza e em seu parágrafo único, que o limite de quantificação deve ser menor ou igual ao limite de notificação.

- E.15. EXATIDÃO E PRECISÃO NO LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO:

Determinar a precisão e exatidão do ativo xx/das impurezas conhecidas xxx no limite de quantificação (LQ). Essa exigência tem como base a RDC 166/2017, “Art. 55 O limite de quantificação é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas”. Não foi avaliada a precisão e a exatidão no LQ do ativo xx/das impurezas conhecidas XXX.

- E.16. PRECISÃO – FORTIFICAÇÃO DE AMOSTRAS

Reavaliar a precisão/ precisão intermediária do método xxx contaminando a amostra com as impurezas/solventes em concentrações conhecidas. No caso das impurezas desconhecidas, utilizar o

padrão do IFA na concentração correspondente ao limite da especificação estabelecido para a impureza, desde que tenham o mesmo fator resposta. Essa exigência tem como base RDC 166/2017, Art. 37, parágrafos 1º e 2º. A validação desses parâmetros foi realizada com a amostra, que não tem quantidade apreciável de impurezas/solventes, impossibilitando o fornecimento dos dados de precisão/precisão intermediária.

- E.17. PRECISÃO - DETERMINAÇÕES

Refazer o parâmetro de precisão/precisão intermediária utilizando no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada ou mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste, conforme preconizado pela RDC 166/2017, Art. 38, inciso II. A empresa realizou 6 determinações utilizando concentrações que não correspondem ao 100% do que foi especificado.

- E.18. EXATIDÃO NÃO REALIZADA COM PADRÃO

Repetir o parâmetro exatidão com uso de padrão do ativo/padrão de todas as impurezas disponíveis. Essa exigência tem como base na RDC 166/2017, Art. 45, inc. I, II e III, que preconiza o emprego de SQR em quantidade conhecidas na avaliação do método. Foram utilizadas amostras para avaliação do parâmetro exatidão.

- E.22. LIMITE DE IMPUREZAS IDENTIFICADAS DO IFA DA MONOGRAFIA MENOR QUE ICH-Q3A

Enviar novas especificações de IFA adequando os limites da impureza aos descritos no compêndio oficial ou justificar o emprego dos limites com base no perfil de degradação do IFA. Conforme árvore de decisão apresentada no Guia ICH Q3A, os produtos de degradação identificados que apresentam estrutura com relevante risco ao uso humano devem ser controlados em níveis seguros. Essa solicitação visa o cumprimento da Lei 6360/1976 “Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”. Foi verificado que o(s) limite(s) propostos para a impureza XXX é maior que o estabelecido na monografia do IFA apresentada na Farmacopeica XXX.

- E.23. LIMITE DE IMPUREZAS IDENTIFICADAS DO MEDICAMENTO DA MONOGRAFIA MAIOR QUE RDC 53/2015

Enviar novas especificações de produto acabado adequando os limites da impureza aos descritos no compêndio oficial ou justificar o emprego dos limites com base no perfil de degradação do medicamento. Tal solicitação visa o cumprimento da Lei 6360/1976 “Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”. Foi verificado que o(s) limite(s) propostos para a impureza XXX é maior que o estabelecido na monografia do produto acabado apresentada na Farmacopeica XXX.

- E.24. LIMITE DE IMPUREZAS NÃO IDENTIFICADAS/ INESPECÍFICAS DO IFA DA MONOGRAFIA MAIOR QUE ICH-Q3A

Justificar o emprego dos limites de impurezas com base no perfil de degradação do IFA/ e no perfil de segurança do medicamento. Salienta-se que o emprego dos limites farmacopeicos e o uso desta referência, de modo isolado, não é justificativa suficiente para garantir a segurança dos limites das

impurezas não identificadas. A empresa também poderá optar por enviar novas especificações de IFA adequando os limites das impurezas não identificadas/inespecíficas ao disposto no Guia ICH Q3A. Essa solicitação visa o cumprimento da Lei 6360/1976 “Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”. A empresa também poderá optar por enviar novas especificações de IFA adequando os limites das impurezas não identificadas ao disposto no Guia ICH Q3A. Foi verificado que o(s) limite(s) propostos para a impureza inespecífica/ com RT XXX é maior que o estabelecido na no Guia ICH Q3A.

- E.25. LIMITE DE IMPUREZAS NÃO IDENTIFICADAS DO MEDICAMENTO DA MONOGRAFIA MAIOR QUE RDC 53/2015

Justificar o emprego dos limites com base no perfil de degradação do medicamento/ e no perfil de segurança do medicamento. Salienta-se que o emprego dos limites farmacopeicos e o uso desta referência, de modo isolado, não é justificativa suficiente para garantir a segurança dos limites das impurezas não identificadas/inespecíficas. Essa solicitação visa o cumprimento da Lei 6360/1976 “Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias”. A empresa também poderá optar por enviar novas especificações de produto acabado adequando os limites da impureza não identificadas ao disposto na RDC 53/2015. Neste caso, apresentar os dados de identificação/qualificação da impureza. Conforme estabelecido no, Art. 9º da RDC 53/2015, “§ 4º O(s) produto(s) de degradação com percentual ou valor correspondente acima dos limites de identificação estabelecidos deverá(ão) ter sua estrutura química identificada e realizada a quantificação individual” e “§ 6º O(s) produto(s) de degradação com percentual ou valor correspondente acima dos limites de qualificação estabelecidos, quando apresentarem na sua estrutura química características que conduzam à classificação de produto potencialmente tóxico, deverá(ã), além de atender ao disposto no §4º, ter seu perfil de segurança estabelecido através da avaliação da segurança biológica”. Foi verificado que o(s) limite(s) propostos para a impureza inespecífica /com TR.

- E.26. LIMITE DE IMPUREZA DA MONOGRAFIA ABAIXO DO LIMITE DA RDC 53/2015 SE HOUVER SOLICITAÇÃO PARA SE ADEQUAR AO ICH

Justificar o emprego dos limites propostos com base no perfil de degradação do medicamento e estudos de estabilidade. Tal solicitação visa o cumprimento da RDC 53/2015 “Art. 9º. § 1º Os resultados dos ensaios de quantificação do(s) produto(s) de degradação devem ter avaliação crítica frente à redução do teor do insumo farmacêutico ativo observada durante o(s) estudo(s) de estabilidade iniciado(s) ou em andamento conforme resolução específica para a realização de estudos de estabilidade; § 2º A avaliação da necessidade de notificação, identificação e qualificação do(s) produto(s) de degradação deve considerar a maior concentração da impureza de degradação encontrada durante o estudo de estabilidade.” Foi verificado que o limite de aceitação para o produto de degradação xxxx proposto pela empresa é superior ao estabelecido na monografia xxx da farmacopeia xxxx adotada como referência.

- E.27. AVALIAÇÃO TEÓRICA PERFIL DE DEGRADAÇÃO

Apresentar avaliação teórica sobre o perfil de degradação obtido para o medicamento incluindo, minimamente, discussão sobre os grupos funcionais da molécula do ativo mais suscetíveis a degradação ou interação com excipientes; produtos de degradação teoricamente possíveis,

considerando as reações mais comuns dos grupos funcionais do IFA; probabilidade de que o grupo cromóforo ou outro grupo funcional responsável pela detecção do IFA seja degradado, formando impurezas que possam não ser eficientemente detectadas pelo método proposto; previsibilidade de produtos de degradação com alertas estruturais para toxicidade e/ou genotoxicidade e avaliação dos fatores que podem interferir de alguma forma na estabilidade do medicamento. Essa exigência tem como base a RDC 53/2015 “VI - perfil de degradação: descrição dos resultados e das atividades analíticas utilizadas na detecção, identificação, elucidação estrutural e determinação quantitativa dos produtos de degradação presentes no insumo farmacêutico ativo e no medicamento”. O estudo do perfil de degradação reúne considerações teóricas obtidas através de pesquisa com o conhecimento prático da empresa sobre o seu produto e o perfil de degradação “potencial” obtido através do estudo de degradação forçada. Foi apresentado somente o estudo de degradação forçada utilizado para comprovação da especificidade dos métodos de teor e substâncias relacionadas, o que não é suficiente para cumprimento da RDC 53/2015. Sugere-se consulta ao Guia nº 04/2015 “Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos”.

- E.28. AUSÊNCIA DE ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA CONDUZIDO COM O IFA ISOLADO

Complementar o estudo de degradação forçada com dados de degradação forçada do IFA isolado. Esta exigência tem como base o Art. 4º, inc. II, RDC 53/2015 que estabelece que o estudo do perfil de degradação forçada deve ser feito também com o IFA isolado. Estes dados são importantes para se estabelecer completamente o perfil de degradação do medicamento e comprovar que o método de impurezas utilizado para análise do medicamento é capaz de detectar todas as impurezas potencialmente presentes. Impurezas que não apareceram no estudo de degradação forçada realizado com o produto acabado, e que potencialmente podem surgir no produto em condições normais, podem ser geradas quando o IFA puro é submetido ao EDF.

- E.29. DEGRADACAO INSUFICIENTE NO EDF

Justificar o nível de degradação obtido no estudo de degradação forçada, considerando o agente degradante e sua concentração, tempo de exposição e temperatura. Alternativamente, apresentar novo estudo de degradação forçada no qual se tenha atingido um nível adequado de degradação. Esta exigência tem como base o § 1º e 2º do Art. 6º da Resolução RDC nº 53/2015 que dispõe que os estudos de degradação forçada devem promover uma degradação superior a 10%, e que nos testes em que a degradação for inferior a este valor, a empresa deve apresentar justificativa técnica fundamentada. Sabe-se que nem sempre é possível obter 10% de degradação para determinados IFAs e medicamentos sem que haja geração de produtos de degradação secundários. Porém, nesses casos, é necessário demonstrar que as condições utilizadas são compatíveis com as recomendadas em literatura para o IFA e medicamento em estudo, e as condições de teste são suficientes para promover a degradação do ativo. Sem obter o nível adequado de degradação, não há como demonstrar que o método é capaz de detectar as impurezas no produto, se estas estiverem presentes. No estudo apresentado, a degradação obtida nas condições xxx e xxx do estudo foi muito baixa.

- E.30. AUSÊNCIA AVALIAÇÃO BALANÇO DE MASSAS:

Apresentar uma análise crítica do perfil de degradação obtido contemplando o cálculo de balanço de massas para todas as condições de degradação avaliadas. Essa exigência tem como base a RDC 53/2015, Art. 7º, que solicita uma avaliação crítica do perfil de degradação do medicamento. Não foi apresentada uma discussão a respeito do balanço de massas obtido no estudo de degradação forçada.

- E.31. RESULTADOS BALANÇO DE MASSAS

Discutir os resultados de balanço de massas obtidos no estudo de degradação forçada. Nos casos de balanço positivo ou negativo que se sobressaia à variação do método, investigar e apresentar uma

discussão mais robusta sobre os resultados obtidos, conforme descrito no Guia 4/2015. Destaca-se que a empresa deverá comprovar a capacidade de o método detectar os produtos de degradação formados. Essa exigência tem como base a RDC 53/2015, Art. 7º, que solicita uma avaliação crítica do perfil de degradação do medicamento. De acordo com os resultados da empresa, pode-se observar que o método não foi capaz de detectar de forma adequada produtos de degradação com a queda de teor. Podemos citar, por exemplo, a condição XXX para o XXX em que houve queda de aproximadamente 5% no teor, com formação de 0,04% de produtos de degradação. / No estudo em questão, foram observados desvios de balanço de massas consideráveis para as condições xxx e yyy.

• E.32. IMPORTADOR – DIFERENÇA ESPECIFICAÇÕES

Justificar as diferenças entre as especificações e critérios de aceitação adotados pelo importador e pelo fabricante do medicamento. /Justificar a adoção pelo importador da especificação semelhante à de estabilidade, e não de liberação. Considerando que é necessário assegurar o cumprimento das especificações de estabilidade até prazo de validade do medicamento, é recomendável que o importador empregue uma especificação mais restrita. Essa exigência é necessária para atendimento da RDC 200/2017, Art. 24, “§ 7º Em cumprimento ao inciso V, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária”. Foi verificado que as especificações adotadas pelo importador se diferem das adotadas pelo fabricante do medicamento nos seguintes aspectos: não são realizados os testes xxx, os critérios de aceitação dos testes xxx são mais amplos.

• E.35. ESTUDO DE QUALIFICAÇÃO DE IMPUREZAS

Apresentar estudo de qualificação dos produtos de degradação que superaram os limites de qualificação ou que possuam percentual ou valor correspondente acima dos limites de identificação e abaixo dos limites de qualificação e apresentem na sua estrutura química características que conduzam à classificação de produto potencialmente tóxico, de forma a atender o Art. 9º, § 6º e o Art. 9º, § 5º da Resolução RDC 53/15. Para garantir maior celeridade aos pedidos de registro de medicamentos, a GGMed solicita que os estudos de qualificação de impurezas e produtos de degradação sejam aditados por meio do código 11314 – Medicamento Genérico/ Similar - Aditamento de estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação. O prazo para tal aditamento é o mesmo prazo para o cumprimento desta notificação de exigência, conforme a RDC nº 204/2005, art. 7º, inciso I (Art. 7º Quando formulada exigência, o notificado poderá: I - cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da Anvisa). No cumprimento da notificação de exigência, deve ser informado o expediente protocolado contendo tais estudos.

• E.37. ANÁLISE DE RISCO DE NITROSAMINAS INCOMPLETA

Complementar a avaliação de risco relativa à presença de nitrosaminas no medicamento apresentada, de forma a contemplar a avaliação do risco xxxxxx. Caso a avaliação indique a possibilidade de presença de nitrosaminas, adicionalmente, apresentar os testes confirmatórios a fim de admitir ou refutar a presença de nitrosaminas no medicamento. Essa exigência tem como base os Art. 2º II e III, Art. 4º caput § 1º e § 2º e Art. 5º da RDC 677/2022. O risco da presença de qualquer nitrosamina potencialmente carcinogênica, conforme precursores e/ou condições para a sua formação, incluindo nitrosaminas derivadas do próprio fármaco, de suas impurezas ou, ainda, demais nitrosaminas como, por exemplo, NDMA, NDEA e xxxx nome da nitrosamina presente na lista xxx, não consta na análise de risco apresentada. / O risco de geração de agentes nitrosantes durante processos de granulação e/ou secagem não consta na análise de risco apresentada. / O risco de degradação direta do próprio fármaco, ou de interação entre grupamentos amina do fármaco, ou de suas impurezas, com excipientes da formulação ou seus contaminantes (por exemplo, nitrito que é um contaminante de vários excipientes) ou com o material de embalagem não consta na análise de

risco apresentada. / Considerando que o IFA possui alertas estruturais, o risco de formação de nitrosaminas por degradação deve ser avaliado. Na avaliação teórica do perfil de degradação não consta na análise de risco apresentada.

- E.38 APRESENTAÇÃO DE ANÁLISE DE RISCO DE NITROSAMINAS

Apresentar avaliação de risco relativa à presença de nitrosaminas no medicamento. Caso a avaliação indique a possibilidade de presença de nitrosaminas, adicionalmente, apresentar os testes confirmatórios a fim de admitir ou refutar a presença de nitrosaminas no medicamento. Essa exigência tem como base os Art. 2º II e III, Art. 4º caput § 1º e § 2º e Art. 5º da RDC 677/2022. O risco da presença de qualquer nitrosamina potencialmente carcinogênica, conforme precursores e/ou condições para a sua formação, incluindo nitrosaminas derivadas do próprio fármaco, de suas impurezas ou, ainda, demais nitrosaminas como, por exemplo, NDMA, NDEA e xxxx nome da nitrosamina presente na lista xxx deve ser avaliado. / O risco de geração de agentes nitrosantes durante processos de granulação e/ou secagem deve ser avaliado. / O risco de degradação direta do próprio fármaco, ou de interação entre grupamentos amina do fármaco, ou de suas impurezas, com excipientes da formulação ou seus contaminantes (por exemplo, nitrito que é um contaminante de vários excipientes) ou com o material de embalagem deve ser investigado. / Considerando que o IFA possui alertas estruturais, o risco de formação de nitrosaminas por degradação deve ser avaliado. Na avaliação teórica do perfil de degradação não consta essa avaliação.

Para mudanças pós-registro, deve ser verificada a aplicabilidade da RDC nº 677/2022, nos termos do art. 1º, § 2º, considerando o tipo de mudança pleiteada e o risco para o produto.

- E.39 AVALIAÇÃO DE POTENCIAL MUTAGÊNICO DAS IMPUREZAS ESPECIFICADAS

Apresentar avaliação de potencial mutagênico das impurezas especificadas xxx, yyy, zzz. Caso o resultado da avaliação indique um risco de toxicidade, apresentar ainda, por meio de aditamento à GESEF, o estudo de qualificação dessa(s) impureza(s). Esta exigência tem como base o § 5º, Art. 9º, RDC 53/2015, que estabelece que "as impurezas e produtos de degradação com percentual acima dos limites de identificação e abaixo dos limites de qualificação que apresentem na sua estrutura química características que conduzam à classificação de produto potencialmente tóxico também deverão ter seu perfil de segurança estabelecido através da avaliação da segurança biológica". Considerando que as impurezas especificadas citadas não foram localizadas em compendio oficial, seja na monografia do medicamento objeto da análise, do seu IFA ou de outras formas farmacêutica contendo o mesmo IFA e nem consta na especificação do IFA, faz-se necessário que sejam apresentados dados que permitam avaliar se essas impurezas são potencialmente tóxicas. Orientamos que a avaliação de potencial mutagênico seja realizada de acordo com as diretrizes do guia ICH M7.

- PERFIL COMPARATIVO DE IMPUREZAS INCONSISTENTE

Inconsistências relacionadas na avaliação do perfil comparativo de impurezas nas mudanças do tipo 1 (ausência ou deficiência nas avaliações do impacto das diferenças entre o perfil de impurezas (orgânicas, solventes residuais e impurezas inorgânicas) entre o fabricante/processo de produção aprovado e proposto no processo produtivo, controle de qualidade, estabilidade do produto, metodologia de análise e especificações do fármaco e do produto acabado).

- UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS QUANTITATIVOS PARA IMPUREZAS SENDO VALIDADOS COMO ENSAIO LIMITE
- ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA INADEQUADO SEM JUSTIFICATIVA ADEQUADA

Ausência de realização de condições de degradação prevista na RDC Nº 53/2015 ou em todas as concentrações do medicamento sem justificativa adequada.

4.6 C.6 Controle do IFA pelo fabricante do medicamento

4.7 C.7 Sistema de Embalagem

- E.1. AUSÊNCIA DA DESCRIÇÃO DO MATERIAL DE EMBALAGEM

Apresentar descrição detalhada dos materiais que compõem a embalagem primária / envoltório intermediário / embalagem secundária funcional / acessório dosador xxx utilizada, incluindo o(s) material(is) empregado(s), as dimensões e o desenho dos componentes e/ou do sistema de embalagem. Esta exigência tem como base o inciso VI (ou VII no caso de envoltório intermediário ou VIII no caso de acessório) do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação da descrição do material de embalagem, relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem. Na petição inicial não foram apresentadas as informações solicitadas.

- E.3. CUMPRIMENTO DE REQUISITOS FARMACOPEICOS

Esclarecer como a empresa assegura que os materiais que compõem o sistema de embalagem do medicamento cumprem com requisitos de qualidade necessários, incluindo os testes farmacopeicos na sua especificação ou demonstrando que tal controle é realizado pelo fabricante da embalagem. Esta exigência tem como base o inciso VI do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação da descrição do material de embalagem, relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem. Nas especificações adotadas pelo fabricante do produto acabado para o material de embalagem não constam todos os ensaios farmacopeicos. A empresa fabricante do medicamento é responsável por assegurar que os componentes do sistema de embalagem cumprem com requisitos farmacopeicos. / Para bisnagas de alumínio, como não há referência farmacopeica, sugere-se comparar os testes propostos com a norma "ABNT-NBR16090, de 08/2012 – Bisnagas de alumínio para produtos farmacêuticos – Requisitos e métodos de ensaio". / Na petição inicial não foram apresentadas as informações solicitadas. / Os testes realizados pelo fabricante do medicamento na embalagem primária incluem apenas xxx, aparência, dimensões, transmissão a luz, identificação por IR e xxxx. Incluir os demais testes preconizados pela Farmacopeia Brasileira ou outra farmacopeia reconhecida como oficial pela Anvisa para frascos xxx, HDPE e/ou demonstrar que tal controle é realizado pelo fabricante da embalagem.

4.8 C.8 Estabilidade do Medicamento

- E.1 LOTES UTILIZADOS NO ESTUDO

Apresentar comparativo entre os lotes n. xxx, xxx e xxx, utilizados nos estudos de estabilidade / estudos de estabilidade em uso/ estudos de estabilidade após reconstituição e diluição que subsidiarão este processo de registro, e os lotes cujos dossiês foram apresentados / e os lotes utilizados nos estudos de estabilidade de longa duração, indicando se estes foram produzidos com a mesma fórmula, mesma embalagem, IFA do mesmo fabricante e na condição correspondente à proposta. Incluir ainda o tamanho destes lotes.

Caso condição proposta no registro seja diferente da condição dos lotes utilizados no estudo de estabilidade, apresentar ainda justificativa técnica com racional científico que permita a extrapolação dos dados de estabilidade à condição proposta.

Esta exigência tem como base os Arts. 92 e 93 da Resolução RDC nº 318/2019, que dispõem sobre a seleção de lotes para realização de estudos de estabilidade e estabelecem que nos casos em que a condição proposta no registro seja diferente da condição dos lotes no estudo de estabilidade, deve ser apresentada justificativa técnica com racional científico que permita a extrapolação dos dados de estabilidade à condição proposta. Este documento é necessário tendo em vista que os lotes utilizados

nos estudos de estabilidade zona IVb não correspondem aos lotes cujos dossiês de produção foram apresentados no processo de registro, que representam a condição proposta. / Este documento é necessário tendo em vista que os lotes utilizados nos estudos de estabilidade em uso/ estudos de estabilidade após reconstituição e diluição não correspondem aos lotes utilizados no estudo de estabilidade de longa duração.

- E.2. AUSÊNCIA DE TESTES (EXCETO OS MENCIONADOS COMO PENDÊNCIA DE ALTO RISCO)

Complementar os estudos de estabilidade apresentados na petição inicial com dados referentes aos ensaios de xxxxx, ou, alternativamente, apresentar justificativa tecnicamente fundamentada para não realização destes testes. A justificativa a ser apresentada deve considerar, entre outros fatores, o potencial impacto da ausência do teste na avaliação da qualidade e na comprovação da estabilidade do medicamento ao longo (e até o final) do prazo de validade. Esta exigência tem como base o Art. 86, RDC 318/2019 que dispõe que devem ser testados todos os atributos que tenham impacto potencial na qualidade, eficácia e segurança e que possam sofrer mudança por influência de tempo, temperatura, umidade ou qualquer outro fator de exposição. Conforme consta na seção VII.B do Guia 28/2019, os testes xxxx são recomendados para todas as formas farmacêuticas/ para forma farmacêutica. E/OU O teste xxxx destina-se a monitorar o atributo xxxx que potencialmente pode ser alterado ao longo do prazo de validade do medicamento.

- E.3. ALTERAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO

Justificar a alteração de método analítico xxx de xxx para xxxxx no decorrer dos estudos de estabilidade acelerado/de longa duração. Comprovar que o método analítico proposto é superior ou equivalente ao utilizado e que não há impacto na análise de tendência ou na determinação do prazo de validade do medicamento. Esta exigência tem como base o Art. 48, RDC 318/2019, que estabelece as condições em que o método analítico pode ser substituído ou alterado. Foi verificada a alteração do método analítico durante os estudos de estabilidade sem justificativa.

- E.4. AUSÊNCIA DE DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Revisar o relatório de estabilidade apresentado OU Apresentar relatório de estabilidade incluindo conclusão do estudo, discussão sobre a variação da qualidade do medicamento ao longo do tempo, o prazo de validade e as condições de armazenamento propostas.

Esta exigência tem como base o Art. 90 da RDC 318/2019 que estabelece o conteúdo a ser incluído na conclusão dos relatórios estabilidade. Ex. 1: O relatório apresentado não possui conclusão sobre o estudo. Ex. 2: Na documentação apresentada consta apenas uma tabela com os resultados dos estudos de estabilidade, sem que tenha sido apresentado uma discussão conclusiva.

- E.5. AUSÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE TENDÊNCIA

Apresentar análise de tendência para os atributos teor, produtos de degradação, dissolução e outros passíveis de alteração ao longo do tempo que possam impactar na qualidade e desempenho do medicamento para embasar o prazo de validade provisório do medicamento de xxx meses. Considerar, para tanto, a variação dos resultados intra e inter lotes. Esta exigência tem como base o Art. 51 da RDC 318/2019, que estabelece que “A avaliação estatística dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração deve ser realizada quando necessário, para indicar prazo de validade provisório e para assegurar que o Prazo de Validade ou Prazo de Reteste propostos sejam aplicáveis para todos os lotes fabricados em condições semelhantes”. Ex.1: A empresa solicitou prazo de validade provisório, mas não apresentou avaliação de tendência do estudo de estabilidade. Ex.2: Foi verificada tendência nos resultados do atributo xxx, que não foi avaliada pela empresa.

- E.6. COMPROVAÇÃO MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE (EXCETO NOS CASOS EM QUE O MÉTODO É COMPROVADAMENTE NÃO INDICATIVO DE ESTABILIDADE)

Comprovar que os métodos de teor e produtos de degradação utilizados pela empresa são indicativos de estabilidade e adequados para monitorar o teor do medicamento na presença de qualquer produto de degradação potencialmente presente bem como todas as impurezas potencialmente formadas, sem interferência. Adicionalmente, investigar e justificar o seguinte: Ex 1. nos resultados de estudo de estabilidade apresentados foi observada variação significativa nos resultados de teor sem que esta fosse acompanhada por um aumento de produtos de degradação. Ex 2 nos resultados de estudo de estabilidade apresentados foi observada que houve aumento significativo das impurezas no medicamento, sem decaimento do teor. Esta exigência tem como base o Art. 47 da RDC 318/2019 que dispõe que métodos analíticos indicativos de estabilidade devem ser utilizados nas análises de estabilidade e o Art. 9º, § 1º da RDC 53/2015 que estabelece que “os resultados dos ensaios de quantificação do(s) produto(s) de degradação devem ter avaliação crítica frente à redução do teor do insumo farmacêutico ativo observada durante o(s) estudo(s) de estabilidade.”

- E.7. REQUISICÃO DADOS ADICIONAIS ESTUDO LD EM CURSO

Apresentar o estudo de estabilidade de longa duração do produto acabado até o tempo para o qual a empresa possua resultados. Esta exigência tem como base o Esta exigência tem como base o §1º do Art 94. da RDC 318/2019, que determina que o prazo de que trata do medicamento será fixado de forma definitiva somente após avaliação de Estudo de Estabilidade de Longa Duração concluído. De acordo com o cronograma apresentado para o estudo de estabilidade, a empresa já possui novos resultados de estabilidade disponíveis / os resultados de 24 meses estarão disponíveis no momento do cumprimento desta exigência e estes são importantes para corroborar com a análise da qualidade do medicamento cujo registro está sendo pleiteado.

- E.9. ESTUDO DE ESTABILIDADE REDUZIDO/ JUSTIFICATIVA DESENHO DO ESTUDO

Apresentar justificativa tecnicamente aceitável de que dados obtidos no estudo de estabilidade reduzido xxxxxx são representativos dos pontos testados e não testados.

Esta exigência tem como base o Parágrafo único do Art. 10 da RDC 318/2019 que dispõe que “O uso do modelo reduzido somente será aceito se os dados obtidos forem representativos dos pontos testados e não testados”. Foram identificadas as seguintes deficiências no estudo apresentado: Não foram realizadas a análise de todas as amostras no tempo inicial e final do estudo reduzido por matrização. / A forma com que o estudo reduzido foi desenhado, sem as análises completas nos tempos inicial e final do estudo, não cumprem o pressuposto do modelo de matrização, em o subconjunto testado representa todo o conjunto de amostras em cada tempo de análise. / xxxx. Dessa forma, não é possível presumir o prazo de validade do medicamento a partir dos dados apresentados.

- E.11. ESTUDO CONDUZIDO EM CONDIÇÕES INADEQUADAS

Apresentar estudo de fotoestabilidade realizado nas condições de exposição descritas na RDC 318/2019, “Art. 61. Deve ser utilizada fonte de luz com composição espectral de padrão reconhecido que inclua os comprimentos de onda das regiões do ultravioleta e do visível” e “Art. 62. As amostras devem ser expostas a, no mínimo, 1,2 milhões de lux.horas e a uma energia de ultravioleta próxima de no mínimo 200 watt.horas/m2 em um sistema devidamente qualificado”. O nível de exposição ao qual o produto foi exposto no estudo xxxxxxxx foi considerado insuficiente para comprovação da fotoestabilidade do medicamento.

- E.12. AUSÊNCIA DO ESTUDO DE FOTOESTABILIDADE COM O MEDICAMENTO DIRETAMENTE EXPOSTO

Apresentar estudo de fotoestabilidade realizado com o medicamento diretamente exposto (amostra fora da embalagem primária), conforme disposto na RDC 318/2019, “Art. 99. O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no medicamento fora de sua Embalagem Primária, completamente exposto à fonte de luz”. Alternativamente, apresentar de justificativa técnica tecnicamente fundamentada para ausência do estudo. No estudo apresentado não constam dados

para amostras diretamente expostas, tendo sido considerado apenas amostras protegidas com papel alumínio e amostras dentro da embalagem primária. Não consta no processo evidências de que o medicamento é reconhecidamente fotoinstável.

- E.13. LOTES UTILIZADOS NO ESTUDO

Apresentar comparativo entre os lotes n. xxx e xxx, utilizados nos estudos de estabilidade em uso/ estudos de estabilidade após reconstituição e diluição e os lotes utilizados nos estudos de estabilidade de longa duração, indicando se estes foram produzidos com a mesma fórmula, mesma embalagem, IFA do mesmo fabricante e na condição correspondente à proposta. Incluir ainda o tamanho destes lotes.

Esta exigência tem como base o Art. 31 da RDC nº 318/2019, que dispõe que os estudos de estabilidade em uso devem ser feitos com os mesmos lotes submetidos ao estudo de estabilidade de longa duração / o Art. 23 da RDC nº 318/2019, que dispõe que os estudos de estabilidade após reconstituição e diluição devem ser feitos com os mesmos lotes submetidos ao estudo de estabilidade de longa duração; e os Arts. 92 e 93 da Resolução RDC nº 318/2019, que estabelecem que nos casos em que a condição proposta no registro seja diferente da condição dos lotes no estudo de estabilidade, deve ser apresentada justificativa técnica com racional científico que permita a extrapolação dos dados de estabilidade à condição proposta. Este documento é necessário tendo em vista que os lotes utilizados nos estudos de estabilidade em uso/ estudos de estabilidade após reconstituição e diluição não correspondem aos lotes utilizados no estudo de estabilidade de longa duração.

- E.14. ESTUDO DE ESTABILIDADE EM USO EM LOTES INSUFICIENTES

Apresentar relatório de estudos de estabilidade em uso/ pós-reconstituição e diluição realizados com pelo menos dois lotes do medicamento, com testes minimamente nos tempos inicial e final do estudo de longa duração. Considerando que o estudo de estabilidade longa duração está em andamento, a estabilidade em uso poderá ser testada no tempo de 12 meses ou no último tempo disponível antes do peticionamento. Essa exigência tem como base a RDC 318/2019, “Art. 31. O Estudo de Estabilidade em Uso deve ser realizado minimamente em 2 (dois) lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro (...) e o Art. 32. A estabilidade em uso deverá ser testada, minimamente, nos tempos inicial e final do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.” OU “Art. 23. O Estudo de Estabilidade em pós reconstituição ou diluição deve ser realizado minimamente em 2 (dois) lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro (...) e o Art. 24. “A estabilidade após reconstituição ou diluição deverá ser testada, minimamente, nos tempos inicial e final do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.” O estudo correspondente ao relatório xxxxx, apresentado na petição, foi realizado com somente 1 lote do medicamento/ apenas no tempo inicial.

Para mudanças pós-registro, deve ser verificada a aplicabilidade da condução de um novo estudo de estabilidade em uso, a depender da mudança, bem como a quantidade de lotes testados.

- E.15 VARIAÇÃO NA ESPECIFICAÇÃO DO ESTUDO EM USO/APÓS RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO

Apresentar justificativa para a diferença observada entre os limites adotados para estabilidade em uso/após reconstituição e diluição e os adotados para a estabilidade longa duração. Esta exigência tem como base o Parágrafo Único do Art. 35 (estabilidade em uso) OU Art. 27 (após reconstituição e diluição) da RDC 318/2019, que dispõe que “quando qualquer teste não for realizado, ou houver alteração das especificações, a justificativa técnica correspondente deve ser apresentada.”. Foi verificado que o limite para o teste xxxxx é xxxx.

- E.16. TESTES FARMACOPEICOS EM COMPRIMIDOS PARTIDOS

Apresentar os dados referentes aos testes de perda de massa e dissolução/ desintegração em comprimidos partidos das amostras submetidas ao estudo de estabilidade LD. O cumprimento dessa exigência é necessário para atendimento da alínea b, do inciso IX do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação dos resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original. Conforme listado nas monografias EP 01/2018:0478 – Tablets e USP <705> “Quality attributes of tablets labeled as having a functional score” estes testes são indicados para avaliação da qualidade de comprimidos partidos.

- E.17. TESTES ADICIONAIS EM COMPRIMIDOS PARTIDOS

Apresentar uma análise de risco para justificar os parâmetros escolhidos para avaliar a estabilidade dos comprimidos partidos. Apresentar os dados referentes aos ensaios de conteúdo de água, produtos de degradação e teor em comprimidos partidos das amostras submetidas ao estudo de estabilidade LD, ou, alternativamente, apresentar justificativa tecnicamente fundamentada para não realização dos testes citados. A avaliação deve considerar, entre outros fatores, o fato de o IFA ser higroscópico e instável frente à umidade, bem como o tipo de proteção que o revestimento, rompido na partição do comprimido, oferece ao produto. O cumprimento dessa exigência é necessário para atendimento da alínea b, do inciso IX do Art. 24 da Resolução RDC nº 200/2017, que dispõe sobre a apresentação dos resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original. Conforme consta na pergunta 3.8.1. do Perguntas e Resposta da Anvisa sobre registro de medicamentos, “a empresa deverá avaliar os testes realizados para os comprimidos íntegros que são aplicáveis aos comprimidos partidos como, por exemplo, teor e produtos de degradação”. Adicionalmente, conforme consta no guia do FDA “Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation”, que trata especificamente do tema, deve ser realizada uma análise de risco para justificar os critérios utilizados para avaliar a qualidade de comprimidos partidos.

Ao utilizar este item de exigência, confirmar se esta pergunta 3.8.1. do Perguntas e Resposta continua desta forma na versão vigente do P&R e se documento estava vigente na data do protocolo do processo.

- E.19. ESTUDO NÃO CONDUZIDO COM TODOS OS DILUENTES INDICADOS EM BULA

Apresentar relatório do estudo de estabilidade após reconstituição e diluição do medicamento contendo dados de avaliação do produto preparado exatamente como descrito na bula do medicamento referência, utilizando todos os diluentes na mesma concentração determinada em bula. Essa exigência tem como base a RDC 200/2017, Art. 24, inc. IX, item “b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original” e a RDC 318/2019, “Art. 25. O Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição deve ser conduzido por meio da utilização de todos os diluentes para reconstituição ou diluição especificados na bula”. No estudo apresentado, não foram avaliados os diluentes xxxx mencionados na bula do medicamento referência/ a concentração de diluição reconstituição utilizada foi diferente da descrita na bula do medicamento de referência.

- E.20. AUSÊNCIA DE RESULTADOS PELO PERÍODO APÓS RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO

Apresentar relatório completo do estudo de estabilidade após reconstituição e diluição do medicamento com resultados iniciais imediatamente após reconstituição ou diluição e finais com o produto reconstituído e diluído pelo tempo máximo recomendado em bula. Essa exigência tem como base a RDC 318/2019, Art. 21, que dispõe sobre as condições de realização do estudo e os resultados mínimos a serem apresentados. No estudo apresentado na petição inicial o medicamento diluído/ reconstituído foi avaliado por um período inferior (xxx h./ dias) ao período máximo recomendado em bula para uso após reconstituição e diluição (xx h/ dias) do medicamento.

- E.22. ESTUDOS DE ESTABILIDADE ADICIONAIS

Apresentar protocolo de estudo de estabilidade de longa duração para os 3 primeiros lotes comerciais produzidos das concentrações que não foram apresentadas no processo de registro. Essa exigência tem como base a RDC 73/2016, mudança 4.j. “Mudança menor de excipiente para formas farmacêuticas sólidas”. Foi apresentado estudo de estabilidade reduzido por agrupamento com as concentrações extremas xx mg e xx mg para o medicamento objeto do pleito do registro. Porém, as concentrações intermediárias xx e xx não são exatamente proporcionais - são quantitativamente diferentes nas concentrações do fármaco e do excipiente compensador, estando a razão entre os excipientes e o peso total da formulação dentro dos limites para alteração moderada de excipientes. Dessa forma, é necessário complementar a documentação com estudos de estabilidade adicionais conduzidos com cada concentração.

- E.23. ESTUDOS DE ESTABILIDADE ADICIONAIS

Justificar a alteração de especificação do método analítico xxx. Apresentar relatório de estudo de estabilidade dos lotes xxx revisado a fim de considerar a avaliação dos resultados obtidos frente à especificação alterada. Esta exigência tem como base o inciso IX do Art. 24 da RDC 200/2017, que dispõe sobre a apresentação dos resultados de estudo de estabilidade para comprovação do prazo de validade. É necessário assegurar que o produto atenda ao critério de aceitação revisado do teste xxx durante todo o prazo de validade. Foi verificada a alteração da especificação de estabilidade durante os estudos sem justificativa. / Foi solicitada a revisão da especificação do método xxx no item de exigência xxx.

- E.24. AUSÊNCIA AVALIAÇÃO SISTEMA DE FECHAMENTO ESTUDO DE ESTABILIDADE EM USO

Justificar a posição empregada para o estudo de estabilidade em uso e apresentar evidência de que tal condição representa a mais crítica. Essa exigência tem como base a RDC 318/2019, “Art. 44. O impacto da composição da embalagem e seu sistema de fechamento na estabilidade do produto deve ser avaliado durante todo o Prazo de Validade”. Para avaliação do sistema de fechamento de embalagens para formas farmacêuticas líquidas, suspensões embaladas em frasco-ampolas, frascos, recomenda-se armazenar as amostras em posições invertida e/ou horizontal para que o produto tenha contato com o sistema de fechamento (Guia 28/2019, Seção V), e assim, todo o sistema de embalagem seja avaliado, o que não foi verificado no presente processo em análise.

4.9 C.9 Equivalência Farmacêutica e Bioisotopias

5. ITENS VINCULANTES

5.1 C.1 Descrição e Fórmula do Medicamento

- E.3. ITEM VINCULANTE SOBRE INFORMAÇÕES DIVERGENTES DE DESCRIÇÃO E FÓRMULA

ITEM VINCULANTE: Foram identificadas diferenças entre a composição do medicamento descrita no dossiê de produção e a informada no formulário de petição FP1/ no FDIR/ no relatório de produção. Informamos que a condição registrada corresponde a do dossiê de produção.

5.2 C.2 Desenvolvimento Farmacotécnico

- E.13. ITEM VINCULANTE: SULCO NO COMPRIMIDO:

Foi verificado que o medicamento genérico/similar possui / não possui sulco, assim como / ao contrário o medicamento referência. Porém, considerando a funcionalidade do sulco, a sua

pertinência no medicamento referência foi questionada por esta Gerência. Dessa forma, pode ser necessária a adequação de sulco do medicamento genérico/similar, nos termos da RDC 73/2016, mudança 4.d ou 4.e.

5.3 C.3 Fabricação

• E.1. ITEM VINCULANTE: TAMANHO DO LOTE APROVADO

ITEM VINCULANTE: Informamos que o tamanho de lote registrado será de xxx unidades, xxx Kg/L, considerando /que a etapa xxx de produção que ocorre em batelada /os dossiês de produção apresentados/ os relatórios de validação de processo apresentados / os resultados dos estudos de estabilidade apresentados/ que embora a empresa tenha indicado que o tamanho de lote máximo proposto é XXX, como não foram apresentados provas para embasar o registro de uma faixa de tamanho de lote. Após o deferimento do registro, qualquer alteração do tamanho de lote ser realizada conforme a legislação específica de alterações pós-registro, Resolução RDC nº 73/2016.

OU

Informamos que o tamanho de lote registrado será o tamanho do lote submetido ao estudo de bioequivalência e cuja documentação foi apresentada no processo de registro (xx kg, xx comprimidos), visto que o medicamento objeto do pleito de registro possui concentração do princípio ativo em relação à fórmula inferior a 2%. De acordo com o item 3.4. do Art. 39º da Resolução RDC no 73/2016, para produtos cuja concentração do princípio ativo em relação à fórmula seja inferior a 2% (dois por cento), não serão permitidos lotes pilotos com quantitativos diferentes dos lotes industriais. Portanto, a solicitação de registro de tamanho de lote superior ao tamanho do biolote não será deferida. Qualquer alteração no tamanho do lote registrado deve ser realizada conforme a legislação específica de alterações pós-registro, Resolução RDC nº 73/2016.

OU

Informamos que o tamanho de lote industrial do lote será de xxx unidades, visto que o produto objeto de registro é um medicamento sólido e o lote fabricado possui menos de 100.000 unidades. De acordo com o Parágrafo único do Art. 8º da IN 158/2022, lotes de sólidos menores que 100.000 unidades farmacotécnicas poderão ser apresentados para fins de registro desde que seu tamanho corresponda ao do lote industrial pretendido. Qualquer alteração no tamanho do lote registrado deve ser realizada conforme a legislação específica de alterações pós-registro, Resolução RDC nº 73/2016.

5.4 C.4 Controle de Excipientes

5.5 C.5 Controle do Medicamento

5.6 C.6 Controle do IFA pelo fabricante do medicamento

5.7 C.7 Sistema de Embalagem

5.8 C.8 Estabilidade do Medicamento

• E.21. ITEM VINCULANTE SOBRE ENVOLTÓRIO OU EMBALAGEM SECUNDÁRIA FUNCIONAL

ITEM VINCULANTE: Considerando que os estudos de estabilidade apresentados no processo foram conduzidos no medicamento com envoltório intermediário e/ou embalagem secundária, informamos que a embalagem presente no momento do estudo passa a ser classificada como funcional. Assim, mudanças nesse material de embalagem são consideradas “Mudança maior de embalagem secundária ou envoltório intermediário funcionais”, conforme RDC 73/2016, Anexo I, 7. Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento, item h. Em caso de alterações pós registro, é necessário apresentar novo estudo de estabilidade e aguardar análise /aprovação antes da implementação.

5.9 C.9 Equivalência Farmacêutica e Bioisemções