**ANEXO I**

FORMULÁRIO DE PETIÇÃO PARA MODIFICAÇÃO SUBSTANCIAL AO PRODUTO SOB INVESTIGAÇÃO

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| logo_anvisa_simbolo150dpi_rgb | Agência Nacional de Vigilância SanitáriaPesquisa ClínicaFormulário de Petição para Modificação Substancial ao Produto sob Investigação | Identificação do Documento |
|  |
|  |
| (Para uso do órgão recebedor) |
| 1 | Número do Processo do DDCM | 2 | Expediente  |
|  |  |
| *Dados de Empresa* |
| 3 | Solicitante | 4 | Número de Autorização/Cadastro |
|  |  |
| 5 | Fabricante | 6 | Número de Autorização/Cadastro |
|  |  |
|

|  |
| --- |
| *Dados do DDCM* |

 |
| 7 | **Tipo de Modificação**:1. Modificação oriunda de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias?
 | 1. ( ) Sim ( ) Não
 |
| 8 | **Razões para Modificação Substancial**:1. **Modificações relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo – IFA/Substância Ativa (produtos biológicos)?**

i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação? ii. Alteração da rota de síntese (sintéticos/semissintéticos)?iii. Alteração do processo de fabricação da substância ativa de produtos biológicos?iii.1 Alteração nos bancos de células, envolvendo: iii.1.1 Geração de um novo Banco de Células Mestre (BCM) a partir do mesmo construto de expressão com a mesma linhagem celular ou linhagem celular altamente similar? iii. 1.2 Geração de novo BCM a partir de um construto de expressão diferente com a mesma sequência codificadora e a mesma linhagem celular?iii. 1.3 Adaptação de um novo BCM em um novo meio de cultura?iii.1.4 Geração de novo BCM para um produto recombinante ou vacina viral?iii.2 Alteração nos bancos de sementes, envolvendo:  iii. 2.1 Estabelecimento de novo Banco de Sementes Mestre (BSM)?  iii. 2.2 Extensão do número de passagens do Banco de Sementes de Trabalho (BST) além do nível aprovado?iii.3 Alteração do local de fabricação do banco de células ou banco de sementes? iii.4 Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração:iii.4.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado, por exemplo, incorporação de tecnologia de biorreator descartável)?iii.4.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa ou do produto terminado (por exemplo, extensão da idade celular in vitro além dos parâmetros validados)?iii.5 Alteração do processo de purificação:iii.5.1 Alteração crítica (mudança com alto potencial de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado, por exemplo, uma mudança que pode potencialmente impactar na capacidade de remoção/inativação viral ou perfil de impureza da substância ativa)?iii.5.2 Alteração com potencial moderado de impacto na qualidade da substância ativa e do produto terminado (por exemplo, mudança no método de separação química, como substituição do HPLC de troca iônica para HPLC de fase reversa)?iii.6 Alteração na escala do processo de fabricação:iii.6.1 Na etapa de fermentação ou propagação viral ou celular?iii.6.2 Na etapa de purificação?iv. Alteração, inclusão ou exclusão de equipamento de produção do IFA/substância ativa com diferente desenho e princípio de funcionamento? v. Modificações nas propriedades físico-químicas do IFA/ Substância ativa com influência na qualidade do medicamento experimental (por exemplo, distribuição do tamanho de partícula, polimorfismo, etc.)?vi. Modificações relacionadas ao controle de qualidade, como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade como quantificação de teor e de impurezas, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original?1. **Modificações relacionadas ao Medicamento Experimental?**

i. Substituição/Inclusão de novo local de fabricação ou de etapas de fabricação, exceto para medicamentos sintéticos e semissintéticos de liberação imediata/convencional?ii. Modificações com impacto na liberação do IFA ou substância ativa do medicamento experimental ou parâmetros críticos de qualidade, incluindo estabilidade e impurezas, e:ii.1 Modificações qualitativas na composição?ii.2 Alteração do processo de fabricação e inclusão ou exclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento? ii.3 Aumento do tamanho do lote acima de 10 (dez) vezes o tamanho do lote inicialmente aprovado?ii.4 Alteração da embalagem primária?iii. Modificações relacionadas ao controle de qualidade como ampliação dos limites de especificação, exclusão de testes e mudança de método analítico não compendial referente a parâmetros críticos de qualidade, desde que o método não seja equivalente ou superior ao método original?iv. Ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação, desde que tenha havido alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, que os valores não se encontrem dentro das faixas permitidas ou que o prazo de validade seja definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade (agrupamento e matrização)? v. Inclusão de nova apresentação que demandará novos estudos de estabilidade? vi. Inclusão de nova concentração? vii. Inclusão de nova forma farmacêutica? viii. Inclusão de nova via de administração com alteração de forma farmacêutica?1. **Modificações relacionadas ao Placebo ou Comparador Ativo Modificado?**
2. Inclusão de placebo e/ ou comparador ativo modificado não previsto anteriormente no DDCM?
 | **a) ( ) Sim ( ) Não**i. ( ) Sim ( ) Nãoii. ( ) Sim ( ) Nãoiii. ( ) Sim ( ) Nãoiii.1.1 ( ) Sim ( ) Nãoiii.1.2 ( ) Sim ( ) Nãoiii.1.3 ( ) Sim ( ) Nãoiii.1.4 ( ) Sim ( ) Nãoiii.2.1 ( ) Sim ( ) Nãoiii.2.2 ( ) Sim ( ) Nãoiii.3 ( ) Sim ( ) Nãoiii.4.1 ( ) Sim ( ) Nãoiii.4.2 ( ) Sim ( ) Nãoiii.5.1( ) Sim ( ) Nãoiii.5.2 ( ) Sim ( ) Nãoiii.6.1 ( ) Sim ( ) Nãoiii.6.2 ( ) Sim ( ) Nãoiv. ( ) Sim ( ) Nãov. ( ) Sim ( ) Nãovi. ( ) Sim ( ) Não**b) ( ) Sim ( ) Não**i. ( ) Sim ( ) Nãoii.1 ( ) Sim ( ) Nãoii.2. ( ) Sim ( ) Nãoii.3. ( ) Sim ( ) Nãoii42. ( ) Sim ( ) Nãoiii. ( ) Sim ( ) Nãoiv. ( ) Sim ( ) Nãov. ( ) Sim ( ) Nãovi. ( ) Sim ( ) Nãovii. ( ) Sim ( ) Nãoviii. ( ) Sim ( ) Não**c) ( ) Sim ( ) Não**i. ( ) Sim ( ) Não |
|  | 1. **Outros, a critério do patrocinador** (incluindo justificativas)
 | **d) ( ) Sim ( ) Não** |

**ANEXO**

MODELO PARA ENVIO DE INFORMAÇÕES ATUALIZADAS DE ESTABILIDADE

**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO (30°C ± 2°C / 75 UR ± 5% UR)**

Produto:

Princípio ativo:

Nome e Endereço do Fabricante do IFA:

Nome e Endereço do Fabricante do Produto Acabado:

Embalagem primária:

Forma farmacêutica:

Data de Fabricação:

Quantidade de amostras analisadas por período:

Data de Início do Estudo:

Data de Término do Estudo:

Lote:

Lote do IFA:

Tamanho dos lotes (IFA e Produto Acabado):

Dosagem:

Destinação do lote:

Posição da Embalagem:

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Teste** | **Especificação** | **Método** | **Inicial (t0)** | **3 meses** | **6 meses** | **9 meses** | **12 meses** | **18 meses** | **24 meses** | **36 meses** |
|  |  | \* | \*\* | \*\* | \*\* | \*\* | \*\* | \*\* | \*\* |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\* Informar também se é farmacopeico ou não

\*\* Devem ser apresentadas justificativas para quaisquer métodos que não serão ou não foram executados em todos os tempos de análise.