

**Nota Técnica nº 005/2016/COGEN/GGMED/SUMED/ANVISA**

|                |  |
|----------------|--|
| <b>Assunto</b> | Redução ou eliminação de excesso de insumos farmacêuticos ativos em medicamentos específicos contendo vitaminas, minerais, aminoácidos e proteínas |
|----------------|--|

1. Conforme esclarecido na Nota Técnica “Excesso de Vitaminas”, de 30 de abril de 2013, o uso de excessos de insumos farmacêuticos ativos (IFA) em medicamentos específicos é desencorajado pela Anvisa e aceito apenas quando tecnicamente justificado.

2. Neste sentido, para os medicamentos contendo vitaminas, minerais, aminoácidos e proteínas que já estão registrados nesta Agência e que possuem excesso de IFA em sua composição, é desejável que as empresas detentoras de registro atuem proativamente no sentido de reduzir ou eliminar a quantidade de excesso utilizada na formulação, mantendo as características de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos registrados.

3. A redução ou eliminação de excesso de IFA não é prevista como alteração pós-registro na RDC 48/2009, porém, de acordo com o Art. 210 da norma:

*“Art. 210. Nos casos não previstas nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados, ficará a critério da Anvisa estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.”*

4. Deste modo, com o objetivo de facilitar a adequação dos produtos para promoção da redução ou eliminação de excessos, orientamos as empresas que procedam das seguintes maneiras:

I. nos casos em que a redução ou eliminação de excessos não implicar em outra(s) alteração(ões) pós-registro, tais como alterações nos excipientes, no processo produtivo ou no método analítico:

a) para os medicamentos cuja documentação necessária esteja pronta em data próxima do vencimento do registro, a petição de renovação de registro deve ser protocolada já com documentos referentes à nova formulação (com excessos reduzidos ou sem excessos). Caso a renovação de registro já tenha sido protocolada na Anvisa e os dados já estejam disponíveis, a documentação deve ser aditada à petição de renovação de registro;

b) para os medicamentos cuja documentação necessária esteja pronta em data anterior à do vencimento do registro, a documentação referente à nova formulação (com excessos

reduzidos ou sem excessos) deve ser incluída como informação suplementar no HMP, acompanhada dos documentos pertinentes, e a alteração deve ser informada na lista de alterações que ocorreram no produto, constante na petição de renovação de registro do medicamento;

II. nos casos em que a redução ou eliminação de excessos implicar em outra(s) alteração(ões) pós-registro, tais como alterações nos excipientes, no processo produtivo ou no método analítico a empresa deverá protocolar a(s) alteração(ões) pós-registro correspondente(s) e informar a redução ou eliminação do excesso como alteração concomitante à(s) alteração(ões) solicitada(s).

5. A documentação referente à redução ou eliminação de excessos a ser apresentada pela empresa na renovação de registro ou no HMP, conforme o caso, deve incluir novo relatório de produção e novos estudos de estabilidade (acelerado e de longa duração) de, no mínimo, 3 (três) lotes referentes à nova formulação.

6. Caso haja redução e não eliminação de excessos, deverá ser apresentada, ainda, justificativa técnica para as quantidades de excesso utilizadas. Neste caso, os dados de produção e estabilidade apresentados devem comprovar que o excesso utilizado é necessário.

7. Recomenda-se que a alteração seja informada somente quando estiverem disponíveis os resultados dos estudos de estabilidade acelerados concluídos e dos dados de, no mínimo, 12 meses dos estudos de estabilidade de longa duração em andamento, de modo a confirmar que a nova formulação é viável, tendo em vista que o retorno à condição original, com o uso de excesso em níveis mais elevados não é recomendado, e somente poderá ser implementado nos casos em que for **expressamente aprovado** pela Anvisa, mediante solicitação formal da empresa acompanhada de justificativa técnico-científica.

8. O aumento dos níveis de excessos em qualquer situação deve ser evitado e, caso seja estritamente necessário, deve ser tratado caso a caso, **somente podendo ser implementado após aprovação expressa da Anvisa.**

9. Relembramos que, conforme já informado na Nota Técnica “Excesso de Vitaminas”, o uso de excesso de IFA em medicamentos específicos contendo vitaminas, minerais, aminoácidos e proteínas deve ser evitado e somente deve ser utilizado quando necessário.

10. Considera-se como aceitável o uso de excesso de ativos os seguintes casos:

I. Quando for comprovado que ocorrem perdas do IFA na produção do medicamento, mesmo após terem sido tomadas todas as medidas necessárias para sua minimização. As perdas devem ser justificadas por meio da apresentação de dados de validação de processo produtivo que comprovem perda reprodutível, acompanhados de justificativa técnica informando as possíveis causas da perda de IFA e as medidas que foram tomadas para minimizar as perdas observadas;

II. Quando for comprovado que ocorre perda do IFA durante o armazenamento do medicamento, demonstrada por meio dos estudos de estabilidade de longa duração finalizados, mesmo após terem sido tomadas todas as medidas necessárias para garantir a estabilidade do IFA no produto acabado, devendo ser apresentados estudos concluídos que comprovem a perda efetiva do ativo ao longo da estabilidade. Variações de teor da ordem de  $\pm 10\%$  já são previstas pela RE 01/2005 e não são consideradas justificativas aceitáveis para uso de excesso.

11. A necessidade do uso de excesso deve ser tecnicamente justificada tanto para medicamentos que serão registrados como para medicamentos que já possuem registro.