

## Revisão RDC nº 57/2009 - Opção B

### Sumário

Disposições Preliminares .....	3
Da Abrangência .....	3
Das Definições .....	3
Do DIFA E DA CADIFA .....	4
DO DIFA .....	4
Da CADIFA .....	5
Da Análise do DIFA .....	6
Da Avaliação de Risco .....	6
Dos Documentos Administrativos do DIFA .....	6
Dos Documentos Técnicos do DIFA .....	7
Informações Gerais .....	8
Fabricação .....	9
Caracterização .....	14
Controle de qualidade do IFA .....	14
Materiais e Substâncias Químicas de Referência .....	17
Embalagem .....	17
Estabilidade .....	18
Do Ciclo de Vida .....	18
Da Classificação das Mudanças do DIFA .....	18
Da Submissão Das Mudanças .....	19
Do Histórico de Mudanças do IFA .....	20
Das Mudanças que não Dependem de Submissão Prévia .....	20
Das Mudanças que Dependem de Submissão Prévia .....	21
Da Atualização da Versão do DIFA .....	22
Da Suspensão e do Cancelamento da CADIFA .....	22
Da Suspensão da CADIFA .....	22
Do Cancelamento da CADIFA .....	23
Disposições Finais .....	23
Correspondência entre as seções da documentação técnica do DIFA e as seções do Guia ICH M4Q .....	29
Mudanças, condições e documentação comprobatória mínima do dossiê de Insumos Farmaceuticos ativos. ....	30
1 - Mudanças Administrativas .....	30
2 - Mudanças de Qualidade .....	31
Anexo III .....	39
Requisitos para Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos .....	39
Requisitos para Pós-registro de Insumos Farmacêuticos Ativos .....	40

Documentação para Renovação de Registro .....	43
Alterações do Anexo I da Resolução RDC nº 73/2016.....	44

## **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº XXX, de XX de XXXX de XXXX**

Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo, altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016 e revoga a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro 2009, a Instrução Norma nº 15, de 17 de novembro 2009, e a Instrução Norma nº 3, de 28 de junho de 2013.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 14 de abril de 2009, considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988; considerando que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, nos termos do art. 197 da Constituição, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle; considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas os insumos farmacêuticos, correlatos e outros produtos.

### **TÍTULO I**

#### **DISPOSIÇÕES PRELIMINARES**

Art. 1º Instituem-se o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

#### **CAPÍTULO I**

##### **DA ABRANGÊNCIA**

Art. 2º Este regulamento se aplica a todos os insumos farmacêuticos ativos fabricados, importados e comercializados no país.

§1º Excetuam-se do caput os insumos farmacêuticos ativos quando utilizados na fabricação de medicamentos classificados como biológicos, radiofármacos, específicos, fitoterápicos e dinamizados conforme definidos em norma específica.

§2º Excetuam-se do caput, ainda, os insumos farmacêuticos ativos que serão utilizados em pesquisa científica ou tecnológica, bem como para a pesquisa e desenvolvimento de formulações.

#### **CAPÍTULO II**

##### **DAS DEFINIÇÕES**

Art. 3º No âmbito desta Resolução, adotam-se as seguintes definições:

I - CADIFA - instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA a esta Resolução.

II - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) - conjunto de documentos administrativos e técnicos de um insumo farmacêutico ativo;

III - detentor do DIFA - empresa que detém o conhecimento de todo o processo de fabricação do IFA, desde a introdução do material de partida, e que é responsável pela submissão do DIFA.

IV - Design Space - combinação e interação multidimensional de variáveis e parâmetros de processo que asseguram a qualidade do produto;

V - Quality by Design - abordagem sistemática com objetivos pré-definidos e com ênfase no entendimento do produto, processo e controle do processo, fundamentada no conhecimento científico e no gerenciamento do risco da qualidade.

VI - nova entidade química - IFA utilizado na formulação de medicamento novo.

Parágrafo único. Adotam-se, ainda, as definições das demais normas a que esta Resolução remete.

## TÍTULO II

### DO DIFA E DA CADIFA

#### CAPÍTULO I

##### DO DIFA

Art. 4º O DIFA é o conjunto de documentos administrativos e técnicos do IFA.

Art. 5º O DIFA deve ser enviado à ANVISA nos seguintes casos:

I - para suportar petição de registro de medicamento ou petição de inclusão ou substituição de local de fabricação de IFA:

a) entre 45 e 180 dias antes da submissão da petição, quando houver necessidade de proteção à propriedade intelectual do detentor do DIFA;

b) como parte integrante da petição, quando não houver necessidade de proteção à propriedade intelectual do detentor do DIFA.

II - após solicitação da ANVISA, em até 45 dias;

III - após convite público da Diretoria Colegiada, em casos de interesse público ou risco de desabastecimento do IFA no país.

§ 1º Nos casos previstos na alínea "a" do inciso I e nos incisos II e III, o DIFA deve ser enviado diretamente à ANVISA pelo seu detentor.

§ 2º No caso previsto no inciso II, o detentor de DIFA que tenha interesse em obter a CADIFA deve enviar manifestação formal a qualquer tempo, previamente à solicitação da ANVISA.

§ 3º No caso previsto no inciso III, o detentor de DIFA deve enviar o DIFA enquanto o convite estiver válido, a qualquer tempo, independente de manifestação formal prévia.

Art. 6º Após recebimento de DIFA enviado em acordo com o art. 5º, a ANVISA encaminhará número de referência a seu detentor.

Art. 7º O DIFA deve conter versão e índice, e os documentos que o compõe o devem ser organizados na ordem em que são descritos no Capítulo V - Dos Documentos Administrativos do DIFA e Capítulo VI – Dos Documentos Técnicos do DIFA.

## CAPÍTULO II

### DA CADIFA

Art. 8º A CADIFA é o instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA a esta Resolução.

Parágrafo único. Caso o DIFA seja considerado adequado, a ANVISA emitirá CADIFA ao detentor do DIFA.

Art. 9º Constarão na CADIFA:

- I - número e data de emissão da CADIFA;
- II - nome, número de DCB e CAS do IFA;
- III - razão social e endereço do detentor do DIFA;
- IV - razão social e endereço dos locais de fabricação do IFA;
- V - diagrama da rota de síntese;
- VI - números das versões de DIFA analisadas;
- VII - data do último documento aprovado;
- VIII - referência compendial, se aplicável;
- IX - especificação do IFA;
- X - dose máxima diária utilizada para justificativa de especificação;
- XI - descrição da embalagem;
- XII - cuidados de conservação do IFA; e
- XIII - prazo de reteste ou validade do IFA.

§ 1º A CADIFA poderá conter outras informações consideradas relevantes.

§ 2º Quando emitida nos termos do inciso III do caput do art. 5º, a CADIFA será publicada no portal da ANVISA.

### CAPÍTULO III

#### DA ANÁLISE DO DIFA

Art. 10 A análise do DIFA e de suas mudanças compreende:

- I - Avaliação de risco dos fabricantes do IFA;
- II - Avaliação dos documentos administrativos;
- III - Avaliação dos documentos técnicos.

Art. 11 As comunicações relacionadas a exigência, aprovação ou reprovação do DIFA ou de suas mudanças serão encaminhadas diretamente ao seu detentor.

§ 1º Os prazos para cumprimento de exigência pelo detentor correspondem àqueles definidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 6 de julho de 2005.

§ 2º Nos casos previstos nos incisos II e III do caput do art. 5º, o prazo para cumprimento de exigência será de até 360 dias.

§ 3º Caso o DIFA ou suas mudanças sejam reprovadas, o detentor do DIFA poderá solicitar reconsideração da decisão.

### CAPÍTULO IV

#### DA AVALIAÇÃO DE RISCO

Art. 12 O DIFA associado a fabricantes que estejam classificados como de alto risco somente terão CADIFA emitida ou mudança aprovada após inspeção de boas práticas de fabricação, realizada pela ANVISA, com resultado satisfatório.

Parágrafo único. A avaliação de risco será realizada conforme critérios estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XXX, de XX de XXXX de XXXX.

### CAPÍTULO V

#### DOS DOCUMENTOS ADMINISTRATIVOS DO DIFA

Art. 13 O DIFA deve conter os seguintes documentos administrativos elaborados pelo seu detentor:

- I - carta de apresentação;
- II - formulário de IFA preenchido;
- III - formulário de avaliação de risco dos fabricantes do IFA preenchido;
- IV - histórico de comercialização do IFA para o mercado brasileiro;
- V - declaração assinada pelo detentor do DIFA atestando que a fabricação é conduzida de acordo com o dossiê apresentado e que as boas práticas de fabricação são cumpridas em todas as etapas de fabricação, desde a introdução do material de partida;

**Comentado [GRF1]:**

O dispositivo remete a norma de competência da GGFIS e que se encontra em elaboração, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

A publicação da norma deverá ser simultânea ou anterior à desta Resolução.

VI - declaração assinada pelos fabricantes do IFA se dispõem a serem inspecionados pela ANVISA, em momento em que a Agência decidir, de modo prévio ou posterior a emissão da CADIFA;

VII - avaliação de risco de transmissão de encefalopatia espongiforme transmissível, ou declaração do fabricante do IFA quanto ao não uso de material de origem animal ou humana durante a sua fabricação e susceptibilidade de contaminação, em acordo com norma específica;

VIII - declaração assinada pelo detentor do DIFA comprometendo-se a manter a documentação enviada à ANVISA atualizada em acordo com esta Resolução;

IX - declaração assinada pelo detentor do DIFA comprometendo-se a manter o(s) solicitante(s) ou detentor(es) do(s) registro(s) do(s) medicamento(s) informado(s) de quaisquer alterações relacionadas à documentação; e

X - cópia do documento de comprovação de cumprimento das boas práticas de fabricação emitido pela autoridade sanitária do país em que se localiza o fabricante do IFA ou justificativa de sua ausência.

Parágrafo único. Os documentos listados nos incisos VI, VII e X se aplicam a todos os locais de fabricação envolvidos na síntese do IFA, desde a introdução dos materiais de partida.

Art. 14 O detentor do DIFA deverá apresentar, de forma complementar e quando disponível, CADIFA de:

I - IFA que se enquadre como intermediário do IFA em análise;

II - Grau não estéril do IFA estéril em análise.

## CAPÍTULO VI

### DOS DOCUMENTOS TÉCNICOS DO DIFA

Art. 15 O DIFA deve atender, no que for pertinente a IFAs, às diretrizes dos seguintes Guias ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use):

I - Q3A - Impurezas em Novos Insumos Farmacêuticos Ativos;

II - Q3C - Impurezas: Guia para Solventes Residuais;

III - Q3D - Guia para Impurezas Elementares;

IV - Q6A - Testes e Critérios de Aceitação para Novos Insumos Farmacêuticos e Novos Medicamentos: Substâncias Químicas;

V - Q7 - Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos;

V - Q11 - Desenvolvimento e Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/Biológicas);

VI - M7 - Avaliação e Controle de Impurezas Reativas a DNA (Mutagênicas) em Medicamentos para Limitar Risco Carcinogênico Potencial.

§ 1º A versão mais atual de cada Guia ICH deverá ser adotada.

§ 2º Os documentos complementares de cada Guia ICH deverão ser considerados.

Art. 16 A ANVISA poderá, a seu critério e mediante justificativa técnica, requerer testes e documentos não previstos nesta Resolução.

Art. 17 Abordagens técnicas diversas daquelas previstas nesta Resolução ou nos Guias ICH devem ser justificadas.

Art. 18 As seções da documentação técnica do DIFA devem ser estruturadas conforme o módulo de qualidade do insumo farmacêutico ativo (3.2.S) do guia ICH M4Q.

Parágrafo único. A correspondência entre as seções do guia ICH M4Q e as do Capítulo VI – Dos Documentos Técnicos do DIFA consta no Anexo I.

### **Seção I**

#### **Informações Gerais**

##### **Subseção I**

##### **Nomenclatura**

Art. 19 Apresentar Denominação Comum Brasileira (DBC), Denominação Comum Internacional (INN), nome químico, número de registro CAS (Chemical Abstracts Service), nome compendial e, se aplicável, outros nomes relevantes.

##### **Subseção II**

##### **Estrutura**

Art. 20 Apresentar fórmula estrutural, com configuração estereoquímica, fórmula molecular e massa molecular relativa.

##### **Subseção III**

##### **Propriedades Gerais**

Art. 21 Apresentar relação de propriedades gerais do IFA, incluindo:

I - Aspecto;

II - pKa(s);

III - pH;

IV - Higroscopicidade;

V - Solubilidade em solventes relevantes;



VII - Absortividade molar;

VIII - Máximos de absorção UV;

VI - Índice de refração, para IFAs líquidos;

VI - Perfil de solubilidade em pH fisiológico, se aplicável;

VII - Designação da forma cristalina, se aplicável;

VIII - Distribuição do tamanho de partículas, se aplicável;

IX - Outras propriedades gerais relevantes para o IFA;

## **Seção II**

### **Fabricação**

#### **Subseção I**

##### **Fabricante(s)**

Art. 22 Informar razão social, endereço e responsabilidades de cada um dos fabricantes envolvidos na fabricação e controle de qualidade do IFA, incluindo contratados.

Parágrafo único. Enquadram-se como fabricantes todas as unidades responsáveis pelas etapas de fabricação, desde a introdução do material de partida, incluindo etapas de moagem, micronização, esterilização, embalagem, rotulagem, controle de qualidade e expedição.

#### **Subseção II**

##### **Descrição do Processo de Fabricação e dos Controles em Processo**

Art. 23 Apresentar diagrama da rota de síntese ou processo de obtenção do IFA, a partir da introdução do(s) material(is) de partida.

§ 1º Materiais de partida, intermediários e IFA devem ser descritos com fórmula molecular, massa molecular relativa e fórmula estrutural, incluindo configuração estereoquímica.

§ 2º Intermediários não isolados devem ser descritos na rota de síntese, ilustrados entre colchetes.

§ 3º Solventes, reagentes, catalisadores e outras matérias primas utilizadas no processo devem ser descritos e as etapas nas quais são utilizados devem ser indicadas.

Art. 24 Apresentar narrativa sequencial do processo de fabricação, incluindo:

I - descrição de cada etapa do processo de fabricação do IFA;

II - quantidades de matérias-primas, materiais de partida, intermediários, solventes, catalisadores e reagentes utilizados na fabricação de lotes de escala industrial;

IV - parâmetros de processo (temperatura, pressão, pH, tempo, fluxo, etc.);

III - identificação de etapas críticas e dos controles em processo;

V - informações de escala do processo e rendimento das etapas.

Art. 25 Apresentar fluxograma do processo de fabricação contendo sequência das operações unitárias, com indicação da entrada e saída de materiais e dos controles em processos.

Art. 26 O emprego de processos alternativos deve ser justificado e devem ser fornecidas evidências de que a qualidade do IFA e dos intermediários permaneça inalterada.

Parágrafo único. Processos alternativos devem ser descritos com o mesmo nível de detalhamento do processo primário.

Art. 27 O emprego de reprocesso deve ser identificado e justificado.

§ 1º O procedimento utilizado para reprocesso deve ser descrito.

§ 2º Devem ser apresentados critérios que definam os casos nos quais o reprocesso pode ser conduzido.

Art. 28 O uso de materiais recuperados (solventes, reagentes, intermediários, catalisadores, etc) deve ser informado.

§ 1º As etapas de que se recuperam materiais e as etapas em que são reintroduzidos devem ser indicadas.

§ 2º O uso de material recuperado deve ser descrito na narrativa sequencial do processo de fabricação.

§ 3º A proporção máxima de material recuperado a ser utilizado deve ser informada e justificada com base em lotes produzidos.

§ 4º Caso a especificação do material recuperado contenha limites menos restritivos que a do fresco, deve-se demonstrar que a qualidade do IFA obtido pelo processo em que se emprega o material recuperado, parcial ou totalmente, é equivalente àquela do IFA obtido pelo processo em que se emprega o material fresco.

Art. 29 Informações sobre a reintrodução de águas-mães no processo devem ser apresentadas.

Art. 30 Procedimentos de retrabalho são considerados ocorrências não esperadas para o processo de fabricação e não devem ser incluídas no DIFA.

Art. 31 A possibilidade de mistura de lotes deve ser prevista no DIFA.

Parágrafo único. Na situação prevista no caput, deve ser apresentada declaração do fabricante que afirme que todos os lotes são testados e aprovados individualmente antes de misturados.

Art. 32 Para IFA estéril, deve ser apresentada descrição do processo de esterilização.

Art. 33 No caso de IFA obtido por fermentação, devem ser apresentadas as seguintes informações relativas ao processo de fabricação:

I - descrição do processo de fabricação, incluindo cultura de células, colheitas, purificação e modificações, enchimento e armazenamento;

II - fonte e tipo de micro-organismo;

III - procedimentos e controles para preparação do banco de células mestre e do banco de células de trabalho;

IV - composição do meio de cultura;

V - controle de biocarga microbiana no processo de fermentação;

VI - precursores e substratos, se aplicável;

VII - controles reacionais (tempos, temperatura, aeração, etc);

VIII - nome e composição de conservantes; e

IX - presença de potenciais agentes adventícios com base no tipo de micro-organismos utilizados (ex. micotoxinas, enzimas).

§ 1º Enquadra-se como IFA obtido por fermentação aquele produzido por purificação ou salificação de substância ou mistura de substâncias obtida de processo fermentativo.

§ 2º O caput se aplica, ainda, a IFA semissintético em que a substância isolada do processo de fermentação ou intermediário subsequente não cumpra os requisitos para definição como material de partida de IFA sintético.

Art. 34 No caso de IFA isolado e purificado a partir de matéria-prima vegetal, devem ser apresentadas as seguintes informações adicionais:

I - descrição da espécie botânica e da parte da planta utilizada para extração;

II - origem geográfica da planta;

III - se relevante, época da colheita;

IV - informações acerca do emprego de fertilizantes químicos, pesticidas, fungicidas, etc;

V - potenciais fontes de contaminação;

VI - controles de processo e condições de operação.

Parágrafo único. O caput se aplica, ainda, a IFA semissintético em que a substância isolada da matéria-prima vegetal ou intermediário subsequente não cumpra os requisitos para definição como material de partida de IFA sintético.

### **Subseção III**

#### **Controle de Matérias-primas**

Art. 35 Apresentar relação das matérias-primas utilizadas no processo de fabricação do IFA.

Parágrafo único. Classificam-se como matérias-primas todos os materiais utilizados no processo de fabricação do IFA, como materiais de partida, reagentes, solventes, catalisadores, substratos, coadjuvantes e materiais recuperados.

Art. 36 Apresentar as especificações, certificados de análise e métodos analíticos de todas as matérias-primas utilizadas no processo de fabricação.

Parágrafo único. A qualidade das matérias primas deve ser adequada ao uso pretendido.

Art. 37 Para materiais de partida, além das informações trazidas no caput do art. 36, apresentar:

I - razão social e endereço dos fabricantes;

II - descrição simplificada do processo de fabricação de cada fornecedor de material de partida, incluindo reagentes, solventes e catalisadores;

III - caracterização estrutural;

IV - justificativa para seleção do material de partida.

§ 1º As especificações dos materiais de partida devem ser justificadas e devem incluir, conforme aplicável, testes para impurezas especificadas e não especificadas, impurezas totais, solventes, catalisadores, impurezas elementares e impurezas mutagênicas.

§ 2º Para IFAs semissintéticos cujo material de partida proposto seja obtido por fermentação ou derivado de substância obtida por fermentação, a justificativa para seleção do material de partida deve incluir discussão acerca do carregamento de impurezas do meio fermentativo até o IFA.

§ 3º Para IFAs semissintéticos cujo material de partida proposto seja isolado a partir de matéria-prima vegetal ou derivado de substância isolada a partir de matéria-prima vegetal, a justificativa para seleção do material de partida deve incluir discussão acerca do carregamento de impurezas inerentes aos processos de cultivo e extração até o IFA.

§ 4º No caso em que houver mais de um fornecedor para o mesmo material de partida, a especificação do fabricante do IFA para o material de partida deve ser única e discutida compreendendo as possíveis diferenças entre as formas de obtenção propostas.

#### **Subseção IV**

##### **Controle de Etapas Críticas e Intermediários**

Art. 38 Apresentar testes, métodos analíticos e critérios de aceitação, com justificativa baseada em dados experimentais, para as etapas críticas identificadas na narrativa sequencial do processo de fabricação.

Parágrafo único. Etapas críticas são aquelas em que as condições do processo de fabricação, testes ou outros parâmetros relevantes devem ser controlados conforme critérios pré-estabelecidos para assegurar que o IFA cumprirá com a sua especificação.

Art. 39 Apresentar a especificação e os métodos analíticos de intermediários isolados.

Parágrafo único. As especificações de intermediários devem ser justificadas e devem incluir, conforme aplicável, testes para impurezas especificadas e não especificadas, impurezas totais, solventes, catalisadores, impurezas elementares e impurezas mutagênicas.

Art. 40 No caso de intermediários não isolados, os testes e parâmetros utilizados para se determinar o fim da reação química devem ser apresentados ou sua ausência justificada.

#### **Subseção V**

##### **Validação de Processo**

Art. 41 O processo de esterilização do IFA, desde a introdução do material de partida, deve ser validado antes da comercialização.

Art. 42 Para IFAs estéreis, apresentar:

I - Justificativa para escolha do método de esterilização;

II - Estudos, protocolos e relatórios de validação do processo de esterilização e das etapas de processamento asséptico.

Art. 43 A apresentação de protocolos e de relatórios de validação de processo pode ser solicitada, na existência de processos alternativos, utilização de materiais recuperados e outras variáveis significativas do processo de fabricação.

#### **Subseção VI**

##### **Desenvolvimento do Processo de Fabricação**

Art. 44 Para IFA que se enquadre como nova entidade química, apresentar descrição e discussão de alterações significativas ocorridas no processo ou local de fabricação do IFA envolvido na fabricação de lotes:

I - utilizados em estudos pré-clínicos;

II - utilizados em estudos clínicos;

III - para aumento de escala;

IV - pilotos;

V - comerciais.

Parágrafo único. Para IFA que não se enquadre como nova entidade química, o detentor do DIFA pode incluir dados de desenvolvimento do processo de fabricação para corroborar a estratégia de controle do IFA proposta.

Art. 45 No caso do uso de abordagem classificada como "quality by design" para desenvolvimento do processo de fabricação do IFA, apresentar os estudos efetuados para definição de "design space".

Parágrafo único. Para os IFAs de que trata o caput, devem-se atender às diretrizes dos Guias ICH Q8 (Desenvolvimento Farmacêutico), Q9 (Gerenciamento de Risco da Qualidade) e Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutico).

### **Seção III**

#### **Caracterização**

##### **Subseção I**

##### **Elucidação da Estrutura e Outras Características**

Art. 46 Apresentar caracterização da estrutura química, baseada na rota de síntese proposta e em métodos instrumentais adequados.

Art. 47 Apresentar caracterização e discussão das propriedades de fase sólida relevantes à qualidade do IFA e desempenho do medicamento.

##### **Subseção II**

##### **Impurezas**

Art. 48 Apresentar discussão detalhada de impurezas do IFA, contendo discussão de impurezas potenciais e observadas, considerando:

- I - origem, destino e eliminação;
- II - controle e proposta de limites;
- III - avaliação de mutagenicidade.

### **Seção IV**

#### **Controle de qualidade do IFA**

##### **Subseção I**

##### **Especificação**

Art. 49 Apresentar a especificação do IFA.

Parágrafo único. Define-se como especificação o conjunto de testes, referências a métodos analíticos e critérios de aceitação com os quais o IFA deve estar em conformidade para que seja considerado adequado à finalidade pretendida.

Art. 50 A especificação deve conter, no mínimo, os seguintes testes:

- I - aspecto;
- II - identificação;
- III - teor; e

IV - impurezas.

§ 1º Ensaio não realizados em controle de qualidade de rotina, definidos como “skip-tests”, devem constar na especificação.

§ 2º A especificação deve conter versão e deve ser datada e assinada por pessoa autorizada da unidade da qualidade.

## **Subseção II**

### **Métodos Analíticos**

Art. 51 Apresentar métodos analíticos utilizados no controle de qualidade de rotina e estudos de estabilidade do IFA.

Parágrafo único. Os métodos devem conter versão e data.

## **Subseção III**

### **Validação de Métodos Analíticos**

Art. 52 Apresentar validação dos métodos analíticos utilizados no controle de qualidade e estudos de estabilidade do IFA, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.

## **Seção IV**

### **Análise de Lotes**

Art. 53 Apresentar análise de, no mínimo, três lotes do IFA fabricados consecutivamente em acordo com o processo descrito e especificação proposta no DIFA.

Parágrafo único. O disposto no caput se aplica a cada local de fabricação do IFA.

Art. 54 Apresentar análise dos lotes utilizados para embasar a estratégia de controle de impurezas proposta para o IFA.

Art. 55 Apresentar análise de lotes representativos de variáveis significativas do processo de fabricação, incluindo diferentes fornecedores de materiais de partida e intermediários, uso de materiais recuperados e processos alternativos.

Art. 56 Para IFA que se enquadre como nova entidade química, deve ser apresentada, adicionalmente, análise dos lotes do IFA envolvido na fabricação de lotes:

I - utilizados em estudos pré-clínicos;

II - utilizados em estudos clínicos;

III - para aumento de escala; e

IV - pilotos.

Parágrafo único. Diferenças entre as especificações devem ser discutidas na Subseção VI (Desenvolvimento do Processo de Fabricação) da Seção II (Fabricação).

Art. 57 As análises de lote devem conter, no mínimo, as seguintes informações:

I - data de fabricação;

II - tamanho e número do lote;

III - finalidade do lote;

IV - local de fabricação;

V - resultados para todos os testes contidos na especificação.

Parágrafo único. Ausência de testes previstos na especificação proposta ou resultados não esperados devem ser justificados.

#### **Subseção V**

##### **Justificativa de Especificação**

Art. 58 Apresentar justificativa da especificação do IFA.

Art. 59 A justificativa da especificação do IFA deve ser baseada, conforme aplicável, em:

I - estudos pré-clínicos e clínicos;

II - estudos de qualificação de impurezas;

III - resultados da análise de lotes;

IV - monografias de compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009.

V - dados de controle em processo, controle de intermediários e etapas críticas, e estudos de carreamento de impurezas;

VI - Guias ICH listados no art. 15.

Art. 60 Os limites de notificação, identificação e qualificação devem ser estabelecidos conforme o Guia ICH Q3A.

Art. 61 Impurezas cuja concentração exceda o limite de notificação devem ser individualmente reportadas em certificados de análise e estudos de estabilidade e consideradas no cálculo de impurezas totais.

Art. 62 Impurezas cuja concentração exceda o limite de identificação devem ser especificadas e identificadas.



§ 1º Para IFA sintéticos, o limite para impurezas individuais não especificadas deve ser equivalente ou inferior ao limite de identificação, ainda que compêndio oficial reconhecido pela ANVISA contenha limite superior.

§ 2º A depender da quantidade de etapas de síntese, o § 1º pode se aplicar a IFAs semissintéticos

Art. 63 Impurezas cuja concentração exceda o limite de qualificação devem ter seu limite qualificado por estudos toxicológicos.

Parágrafo único. Consideram-se qualificados os limites para impurezas individuais especificadas em compêndios oficiais reconhecidos pela ANVISA.

Art. 64 A inclusão ou omissão de testes deve ser justificada.

## **Seção V**

### **Materiais e Substâncias Químicas de Referência**

Art. 65 Apresentar informações dos materiais e substâncias químicas de referência, conforme Resolução - RDC nº 166, de 2017.

## **Seção VI**

### **Embalagem**

Art. 66 Apresentar descrição e especificação dos materiais de embalagem.

§ 1º Para embalagens secundárias funcionais, devem ser fornecidas informações relevantes para a sua função.

§ 2º Para materiais de embalagem secundária não funcionais, apresentar descrição simplificada.

§ 3º A especificação do material da embalagem primária deve conter ao menos ensaio de identificação e descrição.

§ 4º Devem ser enviadas a descrição e validação de métodos de análise não compendiais.

Art. 67 Discutir a função dos materiais de embalagem quanto aos seguintes atributos, conforme aplicável:

I - proteção de luz;

II - proteção de umidade;

III - compatibilidade entre o material de embalagem primária e o IFA, incluindo possibilidade de sorção ou lixiviação de impurezas que impactem a qualidade do IFA; e

IV - segurança dos materiais de embalagem;

Parágrafo único. A escolha do sistema de embalagem deve ser justificada, considerando critérios para manutenção da qualidade do IFA.

Art. 68 Apresentar cópia rótulo do produto.

Parágrafo único. Os cuidados de conservação devem ser estabelecidos conforme a Resolução - RDC nº XX, de XXXX.

## Seção VII

### Estabilidade

#### Subseção I

##### Sumário de Estabilidade

Art. 69 Apresentar resumo dos tipos de estudos de estabilidade, protocolos utilizados e resultados obtidos.

Parágrafo único. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos conforme a Resolução - RDC nº XX, de XXXX.

Art. 70 Apresentar discussão sobre cuidados de conservação e proposta de prazo de reteste ou validade, rotas de degradação do IFA e fotoestabilidade.

#### Subseção II

##### Protocolos e Comprometimentos Pós-Submissão

Art. 71 Apresentar protocolos de estudos estabilidade de acompanhamento, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XXX, de XX de XXXX de XXXX.

Art. 72 No caso de proposta de prazo de reteste ou validade provisório, baseado em extrapolação, apresentar declaração do responsável pelos estudos de estabilidade comprometendo-se a continuar os estudos com o objetivo de confirmar ou restabelecer o prazo de reteste ou validade do IFA.

#### Subseção III

##### Dados e Relatórios de Estabilidade

Art. 73 Apresentar os resultados dos estudos de estabilidade conduzidos conforme Resolução - RDC nº XX, de XXXX.

## CAPÍTULO VI

### DO CICLO DE VIDA

#### Seção I

##### Da Classificação das Mudanças do DIFA

Art. 74 As mudanças do DIFA são classificadas:

I - quanto à forma de submissão, em:

#### Comentado [GRF2]:

O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

#### Comentado [GRF3]:

O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

#### Comentado [GRF4]:

O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

#### Comentado [GRF5]:

O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

a) mudanças que não dependem de submissão prévia:

1 - de notificação anual; ou

2 - de notificação imediata.

b) mudanças que dependem de submissão prévia:

1 - menores; ou

2 - maiores.

II - quanto à natureza da mudança, em:

a) mudanças administrativas; ou

b) mudanças de qualidade.

Art. 75 As mudanças, condições e documentação comprobatória mínima estão descritas no Anexo

II.

§ 1º Mudanças não previstas no Anexo II devem ser enquadradas como menores.

§ 2º Excetuam-se do caput as seguintes mudanças, que devem ser enquadradas como maiores:

I - mudança de qualidade de peptídeo ou proteína sintética;

II - mudanças de qualidade de IFA obtido por fermentação;

II - mudanças ocorridas no “design space” em CADIFA aprovada com a abordagem classificada como de “quality by design”.

## **Seção II**

### **Da Submissão Das Mudanças**

Art. 76 O detentor do DIFA deve submeter à ANVISA, a cada mudança ou grupo de mudanças:

I - carta de apresentação da mudança ou grupo de mudanças;

II - formulário de mudança; e

III - documentação comprobatória.

Art. 77 As seguintes mudanças devem ser submetidas de forma conjunta:

I - mudanças decorrentes de outra mudança; ou

II - mudanças de notificação anual.

§ 1º O conjunto das mudanças de que trata o inciso I será classificado considerando a de maior risco.

§ 2º Deve-se evitar envio de documentação redundante.

Art. 78 Caso a mudança ou conjunto de mudanças representem alterações fundamentais das condições aprovadas, um novo DIFA deverá ser submetido.

§1º O novo DIFA deverá conter as seções revisadas pertinentes a cada mudança.

§2º O detentor deverá apresentar, além do novo DIFA, os documentos comparativos entre condição aprovada e proposta pertinentes a cada mudança.

§3º A depender da quantidade e extensão de alterações, a ANVISA poderá optar, após a aprovação, por emitir nova CADIFA.

Art. 79 Mudanças unicamente administrativas que impactem mais de uma CADIFA devem ser submetidas de forma conjunta.

### **Seção III**

#### **Do Histórico de Mudanças do IFA**

Art. 80 O Histórico de Mudanças do IFA (HMIFA) deverá conter:

I - Registro atualizado de todas as mudanças ocorridas após a emissão da CADIFA;

II - Histórico de comercialização para o mercado brasileiro atualizado;

III - Atualização de relatórios de estudos de estabilidade de acompanhamento.

Art. 81 As mudanças devem ser registradas no HMIFA na data de sua implementação.

Art. 82 O HMIFA deve ser enviado a ANVISA anualmente, no mês de março.

Parágrafo único. Para CADIFA emitida de outubro a março, dispensa-se o primeiro envio do HMIFA.

Art. 83 O HMIFA atualizado e a documentação comprobatória das mudanças devem estar disponíveis no momento da inspeção.

### **Seção IV**

#### **Das Mudanças que não Dependem de Submissão Prévia**

Art. 84 Mudanças que não dependem de submissão prévia são aquelas cuja implementação não depende de prévio conhecimento ou manifestação da ANVISA.

Art. 85 A implementação da mudança não impede a análise pela ANVISA, a qualquer tempo, da documentação, podendo esta implementação ser ratificada ou reprovada.

Parágrafo único. No caso de reprovação, as condições anteriores à(s) mudança(s) deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da ANVISA.

#### **Subseção I**

### **Das Mudanças de Notificação Anual**

Art. 86 As mudanças classificadas como de notificação anual devem constar somente no HMIFA.

Parágrafo único. A documentação comprobatória da mudança não deve ser incluída no HMIFA e, se solicitada, deve ser enviada em até 30 dias.

### **Subseção II**

#### **Das Mudanças de Notificação Imediata**

Art. 87 As mudanças classificadas como de notificação imediata devem ter a documentação comprobatória enviada à ANVISA em até 30 dias após sua implementação.

Art. 88 A implementação da mudança não impede a análise pela ANVISA, a qualquer tempo, da documentação, podendo esta implementação ser ratificada ou reprovada.

Parágrafo único. No caso de reprovação, as condições anteriores à(s) mudança(s) deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da ANVISA.

### **Seção V**

#### **Das Mudanças que Dependem de Submissão Prévia**

### **Subseção I**

#### **Das Mudanças Menores**

Art. 89 Mudanças menores são aquelas com potencial moderado de impacto na qualidade do IFA.

Art. 90 O detentor da CADIFA deve submeter a documentação comprobatória da mudança e aguardar por manifestação favorável da ANVISA para implementação.

§ 1º Caso a ANVISA não se manifeste em um prazo de até 60 dias após o recebimento da documentação, o detentor poderá implementar a mudança.

Art. 91 A implementação da mudança não impede a análise pela ANVISA, a qualquer tempo, da documentação, podendo esta implementação ser ratificada ou reprovada.

Parágrafo único. No caso de reprovação, as condições anteriores à(s) mudança(s) deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da ANVISA.

### **Subseção II**

#### **Das Mudanças Maiores**

Art. 92 Mudanças maiores são aquelas com potencial alto de impacto na qualidade do IFA.

Art. 93 O detentor da CADIFA deve submeter a documentação comprobatória da mudança e aguardar por manifestação favorável da ANVISA para implementação.

## **Seção V**

### **Da Atualização da Versão do DIFA**

Art. 94 O detentor deve submeter versão atualizada do DIFA:

I - Quando solicitado pela ANVISA;

II - Quando nova versão estiver disponível, conforme tabela 1.2 do Anexo II.

Parágrafo único. A nova versão do DIFA não deve ser submetida como documentação comprobatória de mudança ou como cumprimento de exigência, exceto quando solicitado pela ANVISA ou no caso previsto no caput do art. 78.

## **CAPÍTULO VII**

### **DA SUSPENSÃO E DO CANCELAMENTO DA CADIFA**

Art. 95 A suspensão e cancelamento da CADIFA serão comunicadas ao detentor do DIFA e aos solicitantes e detentores de registro de medicamentos associados à CADIFA.

Parágrafo único. Nos casos em que a CADIFA for emitida nos termos dos incisos **XXX** do art. **XXX**, a sua suspensão e cancelamento serão públicas.

## **Seção I**

### **Da Suspensão da CADIFA**

Art. 96 A CADIFA será suspensa de ofício em decorrência de:

I - inspeção sanitária conduzida pela ANVISA ou por entidades com as quais tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores que levem a conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário;

II – constatação de que o IFA é fabricado em desacordo com o DIFA;

III - não envio do HMIFA por 2 anos consecutivos;

IV - não reestabelecimento das condições anteriormente aprovadas, no caso de reprovação de mudança menor ou mudança de implementação imediata.

Parágrafo único. A CADIFA terá a suspensão revogada após comprovação de adequação às normas vigentes, às exigências ou às solicitações emitidas pela ANVISA.

Art. 97 A CADIFA poderá ser suspensa a pedido do detentor, por um período de até dois anos.

Parágrafo único. Cabe ao detentor solicitar reativação da CADIFA.

Art. 98 A suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da importação do IFA fabricado no exterior ou fabricação do IFA fabricado no País.

Art. 99 A suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da fabricação ou importação dos medicamentos vinculados à CADIFA suspensa

## **Seção II**

### **Do Cancelamento da CADIFA**

Art. 100 A CADIFA poderá ser cancelada em decorrência de:

I - inspeção sanitária conduzida pela ANVISA ou por entidades com as quais tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores que levem a conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário grave;

II – constatação de que o IFA é fabricado em desacordo com o DIFA podendo causar risco sanitário grave;

III - constatação de informações falsas para concessão ou manutenção da CADIFA;

IV - reincidência em itens que levam à suspensão da CADIFA;

V - não atendimento das solicitações e exigências da ANVISA após suspensão da CADIFA;

VI - cessão das atividades do detentor do DIFA ou da produção do IFA;

VII - recusa de recebimento de inspeção sanitária;

VIII - decurso de dois anos de CADIFA suspensa a pedido.

Art. 101 A CADIFA poderá ser cancelada a pedido do detentor.

Art. 102 O cancelamento da CADIFA por motivo sanitário acarretará a suspensão da importação do IFA fabricado no exterior ou comercialização do IFA fabricado no País.

Art. 103 Os medicamentos cujos registros sejam vinculados a CADIFA cancelada poderão ter sua fabricação ou importação suspensa.

## **TÍTULO III**

### **DISPOSIÇÕES FINAIS**

Art. 104 Os fabricantes de IFA que não tenham sido regularizados nos termos da Resolução - RDC nº 57, de 2009 serão excluídos dos processos de medicamento em que constem como aprovados.

§ 1º O caput se aplica aos seguintes IFAs:

I - aciclovir;

II - aciclovir sódico;

III - ampicilina;

IV - ampicilina benzatina;  
V - ampicilina potássica;  
VI - ampicilina sódica;  
VII - ampicilina tri-hidratada;  
VIII - azitromicina;  
IX - azitromicina di-hidratada;  
X - azitromicina monoidratada;  
XI - benzilpenicilina;  
XII - benzilpenicilina benzatina;  
XIII - benzilpenicilina potássica;  
XIV - benzilpenicilina procaína;  
XV - benzilpenicilina sódica;  
XVI - cabergolina;  
XVII - carbamazepina;  
XVIII - carbonato de lítio;  
XIX - carboplatina;  
XX - cefalexina;  
XXI - cefalexina monoidratada;  
XXII - cefalexina sódica;  
XXIII - cefalotina;  
XXIV - cefalotina sódica;  
XXV - ceftazidima;  
XXVI - ceftazidima pentaidratada;  
XXVII - ceftazidima sódica;  
XXVIII - ceftriaxona;  
XXIX - ceftriaxona dissódica hemieptaidratada;



XXX - ceftriaxona sódica;  
XXXI - ciclofosfamida;  
XXXII - ciclofosfamida monoidratada;  
XXXIII - ciclosporina;  
XXXIV - ciprofloxacino;  
XXXV - cisplatina;  
XXXVI - claritromicina;  
XXXVII - clindamicina;  
XXXVIII - cloridrato de cefalexina;  
XXXIX - cloridrato de ciprofloxacino;  
XL - cloridrato de ciprofloxacino monoidratado;  
XLI - cloridrato de clindamicina;  
XLII - cloridrato de clindamicina monoidratado;  
XLIII - cloridrato de penicilamina;  
XLIV - cloridrato de tiabendazol;  
XLV - cloridrato de valaciclovir;  
XLVI - cloridrato do palmitato de clindamicina;  
XLVII - clozapina;  
XLVIII - efavirenz;  
XLIX - fenitoína;  
L - fenitoína sódica;  
LI - fosfato de clindamicina;  
LII - hipofosfito de tiabendazol;  
LIII - lactato de ciprofloxacino;  
LIV - lactobionato de claritromicina;  
LV - lamivudina;

LVI - lisinato de cefalexina;  
LVII - metotrexato;  
LVIII - metotrexato de sódio;  
LIX - nevirapina;  
LX - nevirapina hemi-hidratada;  
LXI - penicilamina;  
LXII - rifampicina;  
LXIII - ritonavir;  
LXIV - sultamicilina;  
LXV - tiabendazol;  
LXVI - tosilato de sultamicilina;  
LXVII - valaciclovir;  
LXVIII - zidovudina.

Parágrafo único. O medicamento em cujo processo de registro não reste fabricante de IFA aprovado terá a sua fabricação suspensa até inclusão de novo fabricante.

Art. 105 Os artigos 1º, 2º e 3º da Resolução RDC nº 57/2009 passa a vigorar com as seguintes alterações:

“Art. 1º Aprovar os requisitos técnicos para registro e pós registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) no Brasil, nos termos do ANEXO desta Resolução.

Art. 2º Os insumos farmacêuticos ativos, inclusive os importados, após o período de adequação de que trata o art. 3º deste regulamento, não poderão ser industrializados, expostos à venda ou comercializados no país antes de registrados pela ANVISA.

§ 1º Considera-se registrado o insumo farmacêutico ativo aprovado em processo de registro de medicamento inovador, novo, genérico ou similar.

§ 2º O registro a que se refere o caput deste artigo terá validade de 10(dez) anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o número do registro inicial.

§ 3º A revalidação do registro deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do decênio de validade, contado da data de publicação do registro, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até a data do término daquela.

§ 4º Será declarada a caducidade do registro do produto cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo referido no § 2º deste artigo.

§ 5º O registro dos insumos farmacêuticos ativos de que trata esta Resolução não será concedido quando não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos previstos neste regulamento.

§ 6º Excetua-se do caput o IFA que utilizado para pesquisa científica ou tecnológica, bem como para a pesquisa e desenvolvimento de formulações.

Art. 3º As empresas estabelecidas no país que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar ou fracionar insumos farmacêuticos ativos devem ajustar suas atividades ao disposto nesta Resolução, segundo cronograma aprovado pela Diretoria Colegiada, contendo, também, a relação de substâncias ordenadas e classificadas de acordo com os seguintes critérios de prioridade de adequação:

I - Fármacos com baixo Índice Terapêutico.

II - Fármacos produzidos no país.

III - Fármacos constantes na lista de insumos estratégicos definidos pelo Ministério da Saúde.

IV - Fármacos para a produção de medicamentos utilizados em Programas Estratégicos definidos pelo Ministério da Saúde.

V - Fármacos para a produção de medicamentos descritos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).

VI - Fármacos para a produção de medicamentos de dispensação em caráter excepcional.

VII - Fármacos utilizados na produção pública de medicamentos para doenças negligenciadas, segundo definição do Ministério da Saúde.

VIII - Fármacos utilizados na produção de medicamentos que pertençam às categorias terapêuticas dos antineoplásicos, antibióticos e imunossuppressores.

IX - Fármacos utilizados para a produção de medicamentos genéricos.

X - Fármacos utilizados para a produção de medicamentos da atenção básica à saúde.

Parágrafo único. A publicação do cronograma de que trata este artigo será feita em ato normativo próprio da Diretoria Colegiada da ANVISA e que estabelecerá prazo para adequação.”

Art. 106 Inclui-se o artigo 3-A na Resolução RDC nº 57/2009:

“Art. 3-A O solicitante ou detentor do registro do insumo farmacêutico ativo é responsável pela qualidade do IFA”.

Art. 107 Revoga-se o artigo 4º da Resolução RDC nº 57/2009.

Art. 108 Substituem-se os itens 4 (Documentação para Registro), 5 (Informações Técnicas do Insumo Farmacêutico Ativo) e 6 (Documentação para Renovação do Registro) do Anexo da Resolução RDC nº 57/2009 pelo Anexo III desta Resolução.

Art. 108 Realizam-se as seguintes alterações no Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016:

I - Substitui-se a tabela 1 pelas tabelas 1a, 1b, 1c e 1d do Anexo III desta Resolução;

II - Na modificação "h" da tabela 2, inclui-se, na coluna "Condições", a observação:

"Esta mudança não se aplica a IFA já vinculado a CADIFA no registro do medicamento".

ANEXO I

CORRESPONDÊNCIA ENTRE AS SEÇÕES DA DOCUMENTAÇÃO TÉCNICA DO DIFA E AS SEÇÕES DO GUIA ICH M4Q

	ICH M4Q
Seção I - Informações Gerais	3.2.S.1
Subseção I - Nomenclatura	3.2.S.1.1
Subseção II - Estrutura	3.2.S.1.2
Subseção III - Propriedades Gerais	3.2.S.1.3
Seção II - Fabricação	3.2.S.2
Subseção I – Fabricante(s)	3.2.S.2.1
Subseção II - Descrição do Processo de Fabricação do IFA e dos Controles em Processo	3.2.S.2.2
Subseção III - Controle de Matérias-primas	3.2.S.2.3
Subseção IV - Controle de Etapas Críticas e Intermediários	3.2.S.2.4
Subseção V - Validação de Processo	3.2.S.2.5
Subseção VI - Desenvolvimento do Processo de Fabricação	3.2.S.2.6
Seção III - Caracterização	3.2.S.3
Subseção I - Elucidação da Estrutura e Outras Características	3.2.S.3.1
Subseção II - Impurezas	3.2.S.3.2
Seção IV - Controle de Qualidade	3.2.S.4
Subseção I - Especificação	3.2.S.4.1
Subseção II - Métodos Analíticos	3.2.S.4.2
Subseção III - Validação de métodos analíticos	3.2.S.4.3
Subseção IV - Análise de Lotes	3.2.S.4.4
Subseção V - Justificativa de Especificação	3.2.S.4.5
Seção V - Materiais e Substâncias Químicas de Referência	3.2.S.5
Seção VI - Embalagem	3.2.S.6
Seção VII - Estabilidade	3.2.S.7
Subseção I - Sumário de Estabilidade	3.2.S.7.1
Subseção II - Protocolos e Comprometimentos Pós-submissão	3.2.S.7.2
Subseção III - Dados e relatórios de estabilidade	3.2.S.7.3

ANEXO II

MUDANÇAS, CONDIÇÕES E DOCUMENTAÇÃO COMPROBATÓRIA MÍNIMA DO DOSSIÊ DE INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS.

1 - MUDANÇAS ADMINISTRATIVAS

<b>1.1</b>	<b>Alteração na razão social e/ou designação do endereço do detentor do DIFA e dos fabricantes de material de partida, intermediário ou do IFA.</b>			
<b>Descrição da mudança</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>	
1.1a	Alteração da razão social ou endereço corporativo do detentor do DIFA	1, 2	1, 2, 3	Notificação imediata
1.1b	Alteração da razão social ou endereço corporativo do detentor do DIFA com alteração da entidade legal	1	1, 2, 3	Notificação imediata
1.1c	Alteração na razão social ou na designação do endereço do fabricante do material de partida	1	1, 2	Notificação imediata
1.1d	Alteração na razão social ou na designação do endereço do fabricante de intermediário ou do IFA	1	1, 2, 3	Notificação imediata
<b>Condições</b>				
1. Não há alteração dos locais e operações de fabricação. 2. Não há alteração da entidade legal detentora do DIFA				
<b>Documentos</b>				
1. Documento de um órgão oficial (ex. autoridade regulatória nacional) em que conste a nova razão social e/ou novo endereço. 2. Atualizações das seções pertinentes do DIFA: 3.2.S.2.1 ou 3.2.S.2.3. 3. Versão atualizada dos documentos dos incisos V, VI, VIII e IX do art. 13, conforme aplicável.				

<b>1.2</b>	<b>Atualização de versão de DIFA</b>			
<b>Descrição da mudança</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>	
1.2a	Mudanças editoriais do DIFA	1	1, 2, 3	Notificação anual
1.2b	Nova versão de DIFA	2	3, 4, 5	Notificação imediata
<b>Condições</b>				
1. A versão proposta difere daquela aprovada somente em termos de informações editoriais e correção de erros tipográficos. 2. Todas as diferenças entre a versão aprovada e a proposta correspondem a mudanças submetidas e aprovadas pela ANVISA, com exceção daquelas que se enquadram como de notificação anual ainda não submetidas ou editoriais/tipográficas.				
<b>Documentos</b>				
1. Declaração especificando a versão do DIFA e atestando que o DIFA proposto apenas difere do previamente aprovado em termos de informações editoriais e erros tipográficos. 2. Documento comparando as mudanças realizadas em cada seção do DIFA. 3. Versão atualizada do DIFA. 4. Declaração especificando a versão do DIFA proposto e atestando que todas as diferenças foram submetidas e aprovadas como mudanças, ou correspondem a alterações editoriais/tipográficas, ou correspondem a alterações que se enquadram como de notificação anual. 5. Documento comparando as mudanças realizadas em cada seção do DIFA e números de submissão das mudanças.				

<b>1.3 Exclusão de local de fabricação do material de partida, intermediário ou IFA</b>				
<b>Descrição da mudança</b>		<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>
1.3a	Exclusão de local de fabricação do material de partida	1	1, 2	Notificação anual
1.3b	Exclusão de local de fabricação de intermediário	1, 2	1, 2	Notificação imediata
1.3c	Exclusão de local de fabricação ou controle de qualidade do IFA	1, 2	1, 2	Notificação imediata
<b>Condições</b>				
1. Pelo menos um local responsável pelas mesmas atividades que o local a ser excluído permanece como aprovado.				
2. A exclusão do local ou da unidade não é resultante de deficiências críticas do processo de fabricação.				
<b>Documentos</b>				
1. Identificação do local ou unidade de fabricação, embalagem e/ou controle de qualidade a ser excluído.				
2. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.2.1 e 3.2.S.2.3.				

## 2 - MUDANÇAS DE QUALIDADE

<b>2.1 Mudança no local de fabricação de material de partida, intermediário ou do IFA.</b>				
<b>Descrição da mudança</b>		<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>
2.1 Substituição ou inclusão de unidade, bloco ou local de fabricação do IFA, envolvendo:				
2.1a	Somente controle de qualidade de liberação ou estabilidade do IFA	1, 2	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2.1b	Mudança de notificação imediata do local de fabricação do material de partida	2, 3	3, 5, 6, 13	Notificação imediata
2.1c	Mudança maior do local de fabricação do material de partida	Nenhuma	3, 5, 6, 8, 9, 13	Maior
2.1d	Mudança de notificação imediata do local de fabricação do intermediário	2, 4, 5, 6	1, 3, 4, 5, 6, 7, 10	Notificação imediata
2.1e	Mudança menor do local de fabricação do intermediário	2, 3, 5	1, 3, 4, 5, 6, 11, 12	Menor
2.1f	Mudança maior do local de fabricação do intermediário	Nenhuma	1, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13	Maior
2.1g	Mudança de notificação imediata do local do IFA	5, 6, 7, 8, 9	1, 3, 4, 5, 6, 7, 10	Notificação imediata
2.1h	Mudança menor do local de fabricação do IFA	5, 7, 8, 9	1, 3, 4, 5, 6, 7	Menor
2.1i	Mudança maior do local de fabricação do IFA	Nenhuma	1, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15	Maior
<b>Condições</b>				
1. A transferência de métodos analíticos foi concluída satisfatoriamente.				
2. Não há alteração de especificações e métodos analíticos dos materiais de partida, intermediários e IFA.				
3. O perfil de impurezas do material de partida/intermediário é essencialmente o mesmo daquele dos locais de fabricação aprovados. Não há alteração da rota de síntese.				
4. Não há alteração de especificações (incluindo controles em processo e métodos de análise de todas as matérias-primas), processo de fabricação e rota de síntese. A introdução de um novo fornecedor não requer revisão da especificação do fabricante do IFA para o intermediário.				

5. Quando matérias-primas de origem humana ou animal são utilizadas no processo, o fabricante não utiliza nenhuma nova matéria-prima que requeira avaliação de risco de transmissão de EET.
6. O local proposto é do mesmo grupo farmacológico que o aprovado.
7. O IFA não é estéril.
8. Para IFAs classificados como não altamente solúveis pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica, não há alteração da forma polimórfica.
9. Não há alteração de especificações (incluindo controles em processo e métodos de análise de todas as matérias-primas), processo de fabricação (incluindo tamanho de lote do IFA) e rota de síntese.

#### Documentos

1. (S.2.1) Nome, endereço e responsabilidade do local de fabricação proposto ou da unidade envolvida na fabricação ou controle de qualidade.
2. (S.4.3) Cópias ou sumários de relatórios de validação ou de transferência de métodos que demonstrem que os métodos do local proposto são equivalentes àqueles dos locais aprovados.
3. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.2, 3.2.S.4.3, 3.2.S.4.4 e 3.2.S.7.
4. Versão atualizada dos documentos dos incisos V, VI, VII, VIII, IX e X do art. 13, conforme aplicável.
5. Certificados de análise de pelo menos um lote do material de partida, intermediário ou IFA, conforme aplicável, emitido pelo novo fornecedor e pelo fabricante do IFA.
6. Análise comparativa de pelo menos dois lotes do IFA, produzido conforme a condição aprovada e pelo menos dois lotes conforme a condição proposta.
7. Declaração do detentor do DIFA de que a rota de síntese, matérias-primas (inclusive materiais de partida), métodos analíticos e especificação do IFA são os mesmos em relação aos aprovados.
8. Documento comparando o diagrama da rota de síntese entre a condição proposta e a aprovada.
9. Cópia da especificação do material de partida, intermediários ou do IFA, conforme aplicável.
10. Declaração de que os locais aprovados e propostos pertencem ao mesmo grupo farmacológico.
11. (S.2.2) Documento comparando o processo de fabricação (diagrama da rota de síntese, fluxograma e narrativa sequencial detalhada) aprovado e o proposto.
12. (S.7) Resultados de estabilidade, de acordo com a Resolução - RDC nº XXX, de XXXX, de no mínimo dois lotes do IFA fabricados com as mudanças propostas.
13. (S.2.3) Informações adicionais para matérias-primas de origem animal de acordo com a norma específica sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, se aplicável.
14. (S.2.5) Estudos de avaliação e/ou validação de processo para esterilização, se aplicável.
15. (S.3.1) Dados de elucidação de estrutura e outras características, se aplicável.

#### Comentado [GRF6]:

O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

2.2 Mudança no processo de fabricação de material de partida, intermediário ou do IFA				
Descrição da mudança	Condições	Documentos	Tipo de alteração	
2.2a	Mudança de notificação imediata de fabricação do IFA	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2.2b	Mudança menor de fabricação do IFA	1, 2, 3, 4, 5, 8, 9	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	Menor
2.2c	Mudança maior de fabricação do IFA	5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Maior
2.2e	Mudança no processo de esterilização do IFA	10	1, 2, 3, 4, 6, 7, 11	Maior
Condições				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Não há alteração nas propriedades físico-químicas do IFA.</li> <li>2. Para IFAs classificados como não altamente solúveis pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica, não há alteração da forma polimórfica.</li> <li>3. Quando matérias-primas de origem humana ou animal são utilizadas no processo, o fabricante não utiliza nenhuma nova matéria-prima que requeira avaliação de risco de transmissão de EET.</li> <li>4. Não há impacto no perfil quantitativo e qualitativo de impurezas do IFA.</li> <li>5. A alteração não afeta o processo de esterilização de IFA estéril.</li> </ol>				



6. Não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo
7. A alteração não requer revisão da especificação dos intermediários ou do IFA.
8. A alteração não requer revisão da especificação do IFA.
9. Não há alteração na rota de síntese (os intermediários permanecem os mesmos).
10. Alteração no processo de fabricação do IFA que envolva etapas de esterilização

#### Documentos

1. Documento comparando o processo de fabricação (diagrama da rota de síntese, fluxograma e narrativa sequencial detalhada) aprovado e o proposto.
2. (S.4.4) Análise de no mínimo dois lotes fabricados pelo processo aprovado e dois lotes fabricantes pelo processo proposto, contemplando todos os testes da especificação. Os lotes devem ser produzidos em, no mínimo, escala piloto. Para introdução do uso de solventes recuperados, análise de lotes do IFA ou intermediários produzidos com esses solventes e declaração da proporção (ou faixa de proporções) utilizada.
3. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.2, 3.2.S.3.1, 3.2.S.4.4 e 3.2.S.7.
4. (S.2.3) Informação sobre a qualidade e controle de matérias-primas (materiais de partida, reagentes, solventes, catalisadores e outras matérias-primas) utilizadas no processo de fabricação do IFA, se aplicável.
5. Cópia da especificação proposta para o material de partida, intermediários ou IFA, conforme aplicável.
6. (S.2.3) Informações adicionais para matérias-primas de origem animal de acordo com a norma específica sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, se aplicável.
7. (S.2.4) Informação sobre controle de etapas críticas e intermediários, se aplicável.
8. (S.3.2) Informações sobre impurezas.
9. (S.7) Resultados de estabilidade, de acordo com a Resolução - RDC nº XX, de XXXX, de no mínimo dois lotes do IFA fabricados com as mudanças propostas.
10. (S.3.1) Dados de elucidação da estrutura e outras características, se aplicável.
11. (S.2.5) Estudos de avaliação e/ou validação de processo para esterilização

#### Comentado [GRF7]:

O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

2.3 Mudança no tamanho de lote de intermediário ou do IFA				
Descrição da mudança	Condições	Documentos	Tipo de alteração	
2.3a	Aumento em até 10 vezes em relação ao tamanho aprovado	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	Notificação anual
2.3b	Aumento em mais de 10 vezes em relação ao tamanho aprovado	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	Menor
2.3c	Aumento no tamanho de lote de IFA estéril	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 5	Maior
2.3d	Redução de escala	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	Notificação anual
2.3e	Redução de escala de IFA estéril	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	Notificação imediata
Condições				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. As alterações no processo de fabricação se restringem àquelas necessárias ao aumento ou redução de escala (ex. uso de equipamento de capacidade diferente).</li> <li>2. A alteração não afeta a reprodutibilidade do processo de fabricação.</li> <li>3. A alteração não afeta o processo de esterilização de IFA estéril.</li> <li>4. O aumento de escala é relativo ao tamanho de lotes inicialmente aprovado ou tamanho de lote aprovado por meio de alteração menor ou maior.</li> <li>5. Não há alteração da especificação dos intermediários e do IFA.</li> <li>6. A alteração não é necessária em decorrência de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou por problemas de estabilidade.</li> </ol>				
Documentos				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (S.2.2) Narrativa sequencial detalhada do processo de fabricação.</li> <li>2. (S.4.4) Análise de no mínimo dois lotes do tamanho aprovado e dois lotes do tamanho proposto. Os lotes devem ser produzidos em, no mínimo, escala piloto.</li> </ol>				

3. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.2 e 3.2.S.4.4.
4. Declaração do detentor do DIFA de que as alterações no processo de fabricação restringem-se àquelas necessárias para aumento ou redução de escala, que não são resultantes de eventos inesperados ocorridos na fabricação ou por problemas de estabilidade
5. (S.2.5) Estudos de avaliação e/ou validação de processo para esterilização.

**2.4 Mudança de testes, critérios de aceitação ou métodos analíticos de controles em processo**

Descrição da mudança	Condições	Documentos	Tipo de alteração
2.4a Restrição de limite de controle em processo	1, 2, 3	1, 2	Notificação anual
2.4b Inclusão de um novo teste e limite de controle em processo	1, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	Notificação anual
2.4c Inclusão de um teste de controle em processo decorrente de questões de segurança ou qualidade do IFA	Nenhuma	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	Menor
2.4d Exclusão de um teste ou ampliação de intervalo de controle em processo referente a parâmetro não crítico	1, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6, 10	Notificação anual
2.4e Exclusão de um teste ou ampliação de intervalo de controle em processo referente a parâmetro crítico	Nenhuma	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9	Maior
2.4f Mudança de método analítico de controle em processo	1, 4, 7	1, 5, 8	Notificação anual

**Condições**

1. A mudança não é decorrente de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação.
2. A mudança está compreendida dentro do intervalo aprovado.
3. Não há alteração do método analítico ou sua mudança é equivalente à de uma mudança de notificação anual da tabela 2.6.
4. Qualquer novo procedimento analítico não envolve metodologia não padrão ou metodologia padrão utilizada de forma alternativa.
5. O parâmetro afetado não é crítico.
6. A alteração não afeta o processo de esterilização do IFA.
7. Não há alteração dos limites de controle em processo.

**Documentos**

1. Comparação entre o teste ou limite de controle em processo aprovado e proposto.
2. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.2.2, 3.2.S.2.4, 3.2.S.3.2 e 3.2.S.4.4.
3. (S.2.2) Processo de fabricação (fluxograma e narrativa sequencial detalhada).
4. (S.2.4) Informações dos controles realizados em etapas críticas e intermediários.
5. Descrição do método analítico proposto.
6. Justificativa para o teste e/ou limite de controle em processo proposto, exceto nos casos de exclusão de teste.
7. (S.2.5) Estudos de avaliação e/ou validação de processo para esterilização, se aplicável.
8. (S.3.2) Informação sobre impurezas, se aplicável.
9. (S.4.4) Análise de no mínimo dois lotes fabricados pela condição aprovada e dois lotes fabricantes pela condição proposta, contemplando todos os testes da especificação. Os lotes devem ser produzidos em, no mínimo, escala piloto.
10. Justificativa baseada em análise de risco demonstrando que o parâmetro não é crítico.

**2.5 Mudança de testes e critérios de aceitação de matéria-prima, material de partida, intermediário ou do IFA**

Descrição da mudança	Condições	Documentos	Tipo de alteração
----------------------	-----------	------------	-------------------

2.5a	Restrição de limite de especificação	1, 2, 3	1, 2, 3	Notificação imediata, para o IFA Notificação anual, para os demais
2.5b	Inclusão de teste de notificação anual	1, 4, 5	1, 2, 3	Notificação imediata, para o IFA Notificação anual, para os demais
2.5c	Inclusão ou substituição menor de teste	Nenhuma	1, 2, 3, 4	Menor
2.5d	Exclusão de teste de notificação anual	1, 6	1, 2, 3, 5	Notificação anual
2.5e	Exclusão maior de teste	Nenhuma	1, 2, 3	Maior
2.5f	Ampliação de limite de notificação anual	3, 5, 6, 7, 8, 9	1, 3, 4	Notificação anual
2.5g	Ampliação menor de limite para materiais de partida e intermediários	3, 5, 6, 7, 8	1, 3, 4	Menor
2.5h	Ampliação menor de limite para outras matérias-primas	9	1, 3, 4	Menor
2.5i	Ampliação maior de limites	Nenhuma	1, 2, 3, 4	Maior

#### Condições

1. A alteração não é necessária em decorrência de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou por problemas de estabilidade.
2. A alteração está compreendida dentro do intervalo aprovado.
3. Não há alteração do método analítico permanece ou sua mudança é equivalente à de uma mudança de notificação anual da tabela 2.6.
4. Não foi detectada nova impureza com concentração superior ao limite de identificação.
5. A alteração não envolve impureza mutagênica.
6. O teste/limite não se refere a um atributo de qualidade relevante.
7. A ampliação do limite para impurezas não excede o limite qualificado.
8. Não há alteração do limite para teor do intermediário, material de partida ou outra matéria-prima.
9. A ampliação não tem impacto nas especificações de materiais de partida, intermediários ou IFA.

#### Documentos

1. Tabela comparativa entre as especificações aprovada e proposta.
2. Justificativa para o teste e/ou limite de controle em processo proposto, exceto nos casos de exclusão de teste.
3. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.S.2.3, 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.1.
4. (S.3.2) Informações sobre impurezas, se aplicável.
5. Justificativa/análise de risco de que o parâmetro não é relevante.

<b>2.6</b>	<b>Mudança de métodos analíticos utilizados no controle de qualidade de materiais de partida, intermediários ou do IFA e em estudos de estabilidade do IFA</b>			
<b>Descrição da mudança</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>	
2.6a	Atualização de método analítico decorrente de atualização de compêndio já adotado	Nenhuma	1, 2, 3, 4, 5	Notificação imediata, para o IFA. Notificação anual, para intermediários ou materiais de partida
2.6b	Substituição de método analítico de desenvolvimento interno por de	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	Notificação imediata, para o IFA.

	compêndio oficial ou de método analítico de compêndio oficial por outro de compêndio oficial.			Notificação anual, para intermediários ou materiais de partida
2.6c	Substituição de método analítico de notificação anual ou imediata	2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 6	Notificação imediata, para o IFA. Notificação anual, para intermediários ou materiais de partida
2.6d	Substituição de método analítico	Nenhuma	1, 2, 3, 4, 5, 6	Menor
2.6e	Inclusão de método analítico de notificação imediata	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2.6f	Inclusão de método analítico	Nenhuma	1, 2, 3, 4	Menor
2.6g	Exclusão de método analítico	6, 7	1, 2, 5, 7	Notificação anual

#### Condições

- O método analítico proposto está descrito em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA.
- A mudança não é necessária em decorrência de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou resultados fora de especificação no controle de qualidade ou no estudo de estabilidade.
- O método analítico proposto é no mínimo equivalente ao aprovado.
- Não há alteração da técnica analítica e de seus princípios de separação e/ou detecção (ex. alterações do método analítico são permitidas dentro de intervalos aceitáveis para ajuste a comprimento de coluna, etc., mas não fora de intervalos aceitáveis ou com colunas de tipo diferente ou método diferente)
- Nenhuma nova impureza é detectada com o uso do método proposto.
- A alteração não está relacionada a teste de esterilidade.
- O método excluído é equivalente a um atualmente aprovado.

#### Documentos

- Cópia da especificação proposta do IFA, intermediário ou material de partida, conforme aplicável, datada e assinada por pessoa responsável.
- Documento comparando as especificações aprovada e proposta.
- Método analítico proposto.
- Relatório de validação ou justificativa de sua ausência, conforme a Resolução - RDC nº 166, de 2017.
- Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.2.3, 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.1, 3.2.S.4.2 e 3.2.S.4.3.
- Estudos comparativos demonstram que o método analítico proposto é no mínimo equivalente ao aprovado.
- Justificativa para exclusão do método analítico, com dados que a justifiquem.

<b>2.7</b>	<b>Mudança na embalagem do IFA</b>			
<b>Descrição da mudança</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>	
2.7a	Mudança de notificação imediata de composição de embalagem secundária não funcional	1	1	Notificação imediata
2.7b	Mudança de notificação imediata de composição de embalagem secundária funcional ou primária	2, 3, 4	1, 2, 3	Notificação imediata
2.7c	Mudança menor de composição de embalagem primária ou secundária funcional	4	1, 3, 4	Menor
<b>Condições</b>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>A embalagem secundária não é funcional*.</li> <li>O material de embalagem proposto é, no mínimo, equivalente ao aprovado em relação às propriedades relevantes.</li> </ol>				

3. O IFA não é estéril.
4. A mudança não é decorrente de problemas de estabilidade.
<b>Documentos</b>
1. (S.6) Informação sobre o material de embalagem.
2. (S.7) Protocolos de estabilidade, de acordo com a Resolução - RDC nº XX, de XXXX, de no mínimo dois lotes do IFA fabricados com a embalagem proposta.
3. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, 3.2.S.6, 3.2.S.7.1, 3.2.S.7.2 e 3.2.S.7.3.
4. (S.7) Relatórios de estabilidade, de acordo com a Resolução - RDC nº XX, de XXXX, de no mínimo dois lotes do IFA fabricados com a embalagem proposta.
*Entende-se como embalagem secundária funcional aquela que fornece proteção adicional ao IFA.

**Comentado [GRF8]:**  
O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

**Comentado [GRF9]:**  
O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.

<b>2.8</b>	<b>Mudança no prazo de reteste, ou validade, ou dos cuidados de conservação.</b>			
	<b>Descrição da mudança</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>
2.8a	Redução do prazo de reteste ou validade	Nenhuma	1, 2	Notificação imediata
2.8b	Ampliação do prazo de reteste ou validade	1	1, 2	Menor
2.8c	Mudança nos cuidados de conservação	1	1, 2	Menor
	<b>Condições</b>			
	1. Os dados de estabilidade foram gerados com base no protocolo de estabilidade atualmente aprovado.			
	<b>Documentos</b>			
	1. (S.7) Relatórios de estabilidade, de acordo com a Resolução - RDC nº XX, de XXXX, de no mínimo dois lotes do IFA, contemplando a condição proposta.			
	2. Substituição das seções do DIFA resultantes da alteração. As seções podem corresponder, mas não necessariamente se limitar, a 3.2.S.7.1, 3.2.S.7.2 e 3.2.S.7.3.			

**Comentado [GRF10]:**  
O dispositivo remete à norma que dispõe sobre estudos de estabilidade, que se encontra em consolidação da consulta pública.



## ANEXO III

### CAPÍTULO 1

#### REQUISITOS PARA REGISTRO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

No ato do protocolo de pedido de registro de insumo farmacêutico ativo, a empresa deverá protocolar um processo único, instruído com a seguinte documentação:

1. Formulários de petição devidamente preenchidos.
2. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, quando aplicável.
3. Cópia da Licença de Funcionamento da empresa (Alvará Sanitário) atualizada.
4. Cópia da Autorização de Funcionamento da empresa e Autorização Especial de Funcionamento, quando aplicável, publicada no Diário Oficial da União.
5. Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizado, emitido pela ANVISA ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção.
6. Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa solicitante do registro, emitido pelo Conselho Regional de Química ou Farmácia.
7. Documentação exigida em legislação vigente sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET).
8. Declaração de boas práticas de fabricação, assinada pelo responsável legal da solicitante do registro do IFA, atestando que a fabricação é conduzida de acordo com o dossiê apresentado e que as boas práticas de fabricação para insumos farmacêuticos ativos são aplicadas em todas as etapas de fabricação a partir da introdução dos materiais de partida. A auditoria de boas práticas de fabricação deve ser conduzida sob responsabilidade do solicitante do registro e a ANVISA poderá solicitar o relatório de auditoria.
9. Será efetuada classificação de risco dos fabricantes do IFA descritos no DIFA, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XXX, de XX de XXXX de XXXX. No caso na qual a avaliação de risco classifique o(s) fabricante(s) como de alto risco, a concessão do registro do medicamento será condicionada ao resultado satisfatório de inspeção de boas práticas de fabricação do fabricante (s) do IFA conduzida pela ANVISA
10. Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo, conforme determinado Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XXX, de XX de XXXX de XXXX. O envio de parte aberta, motivada pela proteção à propriedade intelectual, deve seguir ao disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XXX, de XX de XXXX de XXXX.
  - a. No caso de necessidade de proteção à propriedade intelectual do detentor do DIFA:
    - i. O solicitante do registro deve apresentar a documentação classificada como parte aberta, O envio do DIFA completo deve obedecer ao disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº XXX, de XX de XXXX de XXXX.

**Comentado [GRF11]:**

O dispositivo remete a norma de competência da GGFIS e que se encontra em elaboração, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

A publicação da norma deverá ser simultânea ou anterior à desta Resolução.

**Comentado [GRF12]:**

O dispositivo refere-se à própria norma que institui o DIFA e a CADIFA, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

Como se trata de dispositivo que dá nova redação à RDC 57/2009, manteve-se à remissão, ao invés da expressão “por esta Resolução”.

**Comentado [GRF13]:**

O dispositivo remete à norma que revogará e substituirá a RDC nº 200/2017.

A publicação da norma que revogará e substituirá a RDC 200/2017 deverá ser simultânea à desta Resolução, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

**Comentado [GRF14]:**

O dispositivo refere-se à própria norma que institui o DIFA e a CADIFA, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

Como se trata de dispositivo que dá nova redação à RDC 57/2009, manteve-se à remissão, ao invés da expressão “por esta Resolução”.

Neste caso deve ser apresentada carta do detentor do DIFA, em nome da solicitante do registro do IFA, autorizando o uso da documentação anteriormente enviada à ANVISA como parte da análise do IFA objeto da petição de registro;

- ii. A petição de registro deve conter informações suficientes para permitir a avaliação quanto à adequabilidade e qualidade do IFA para seu uso na fabricação de medicamentos.
- b. No caso de existência prévia de Carta de Adequação de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), o solicitante do registro deve submeter, em substituição ao DIFA, a seguinte documentação e obedecer aos seguintes requisitos:
- i. cópia da CADIFA fornecida pelo detentor do DIFA;
  - ii. carta do detentor do DIFA autorizando o solicitante do registro do medicamento a utilizar as informações do DIFA como parte integrante da petição de registro do IFA;
  - iii. declaração do responsável técnico do solicitante de registro, indicando a versão do DIFA e assumindo responsabilidade pela posse e conhecimento da parte aberta do DIFA necessária a avaliação quanto à adequabilidade e qualidade do IFA para seu uso na fabricação do medicamento;
  - iv. no caso de IFA estéril, validação do processo de esterilização do IFA;
  - v. tabela de impurezas potenciais e observadas, discriminadas entre impurezas de síntese ou produtos de degradação;
- c. Não será concedido registro a petição vinculada a CADIFA que se encontre suspensa ou que tenha sido cancelada.

## CAPÍTULO 2

### REQUISITOS PARA PÓS-REGISTRO DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS

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

As mudanças podem ser classificadas com:

- i. de implementação imediata
- ii. mudanças que requeiram aprovação prévia

A implementação imediata das mudanças não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, podendo ser ratificada ou indeferida. Em caso de indeferimento, as condições anteriores à mudança deverão ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da ANVISA.

As mudanças que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e manifestação favorável da ANVISA para serem implementadas. Após a aprovação, a empresa terá até 180



(cento e oitenta) dias para implementação da modificação, exceto quando houver manifestação contrária da ANVISA.

Devem ser apresentadas as provas relativas a todas as mudanças.

As mudanças pós-registro previstas nesta Resolução estão descritas as tabelas abaixo:

<b>1. MUDANÇAS NO REGISTRO DO IFA VINCULADO A CADIFA, excluindo-se substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA ou alterações de estabilidade do IFA.</b>			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. Mudança no registro do IFA decorrente de mudança na CADIFA	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. O Registro de IFA está vinculado a CADIFA.</li> <li>II. A mudança no IFA já foi aprovada pela ANVISA, no processo da CADIFA.</li> <li>III. A mudança gerou revisão da CADIFA.</li> </ul>	1, 2	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
Documentação			
1	Declaração de boas práticas de fabricação atualizada, caso houver mudanças.		
2	Documentação citada no registro do IFA alterada pela mudança		

<b>2. MUDANÇAS NO REGISTRO DO IFA NÃO VINCULADO A CADIFA, excluindo-se substituição ou inclusão de novo fabricante de intermediário ou IFA ou alterações de estabilidade do IFA.</b>			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. Mudança de razão social do local de fabricação do IFA.	I. Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. Mudança menor de produção do IFA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. A rota de síntese permanece a mesma, isto é, intermediários permanecem os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo.</li> <li>II. Não há alteração das especificações do IFA ou intermediários (excetua-se da condição a restrição de limite).</li> <li>III. Não há alteração significativa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima do limite de identificação, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais).</li> <li>IV. Nenhuma alteração das propriedades físico-químicas.</li> <li>V. A mudança não se refere à etapa de esterilização do IFA.</li> </ul>	2, 3	Implementação imediata. Requer protocolo individual
c. Mudança com prazo de análise de produção do IFA.	I. Nenhuma alteração significativa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima do limite de identificação, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes	2, 3, 4, 5	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação no prazo de 90 (noventa) dias para a primeira manifestação.

	<p>residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais),</p> <p>II. Nenhuma alteração das propriedades físico-químicas</p> <p>III. Não há alteração das especificações do IFA ou intermediários (excetua-se da condição a restrição de limite).</p>		
d. Mudança maior de produção do IFA	I. A mudança não se enquadra como "a", "b" ou "c".	2, 3, 4, 5, 6, 7	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação.
e. Mudanças relacionadas a testes, limites de especificações e métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do IFA realizadas pelo fabricante do IFA aprovado.	I. Refere-se a qualquer inclusão, alteração, substituição ou exclusão de testes, especificações e métodos analíticos feita exclusivamente pelo fabricante do IFA.	9, 10, 11	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP
f. Vinculação de CADIFA	<p>I. O fabricante de IFA já aprovado no processo de registro do IFA obteve CADIFA para o mesmo IFA por meio de análise de petição diversa daquela objeto da mudança.</p> <p>II. As condições do IFA aprovado no processo de registro do IFA são idênticas àquela do IFA para qual se concedeu CADIFA (fabricante do IFA e intermediários, material de partida, rota de síntese, processo de fabricação, especificações do IFA e de seus intermediários).</p>	12, 13, 14	<p>Implementação imediata.</p> <p>Requer protocolo individual.</p> <p>Essa mudança é facultativa.</p>

Documentação

1	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada.
2	Declaração de que a validação de processo do IFA foi realizada.
3	Documento comparando o processo de fabricação (diagrama da rota de síntese, fluxograma e narrativa sequencial detalhada) aprovado e o proposto, destacando as alterações propostas.
4	Atualização da documentação técnica afetada pela mudança.
5	Avaliação do perfil comparativo de impurezas (entre a condição aprovada e proposta), incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.
6	Estudos de avaliação e validação do processo de esterilização proposto.
7	Documento comparando o processo de esterilização aprovado e o proposto, se aplicável, destacando as alterações propostas.
8	Justificativa do fabricante do IFA para as especificações.
9	Cópia de nova especificação e/ou novo método analítico emitida pelo fabricante do IFA.
10	Laudo analítico emitido pelo fabricante do IFA referente a 1 (um) lote analisado com a nova especificação, o novo método ou o novo teste.
11	Relatório de validação do método analítico emitido pelo fabricante do IFA.

12	Declaração assinada pelo responsável técnico da solicitante do registro de IFA, atestando que as informações sobre fabricantes envolvidos, condições de fabricação (material de partida, rota de síntese, matérias-primas), propriedades gerais da molécula, controle de qualidade e embalagem do IFA objeto da CADIFA a ser vinculada são idênticos as já registradas no processo de IFA anteriormente aprovado.
13	Declaração de boas práticas de fabricação.
14	Documentação para IFA com CADIFA previsto nos requisitos para registro de IFA.

Mudanças relacionadas a substituição ou inclusão de fabricantes de intermediários, e mudanças relacionadas a estabilidade do IFA devem seguir o descrito em normas específicas.

### CAPÍTULO 3

#### DOCUMENTAÇÃO PARA RENOVAÇÃO DE REGISTRO

Para a renovação de registro de insumos farmacêuticos ativos, a empresa deverá apresentar a seguinte documentação:

1. Formulários de petição devidamente preenchidos.
2. Via original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso.
6. Relatório descritivo de mudanças elaborado pelo fabricante do IFA.
7. Declaração de boas práticas de fabricação atualizado.

ANEXO IV

ALTERAÇÕES DO ANEXO I DA RESOLUÇÃO RDC Nº 73/2016

<b>1a SUBSTITUIÇÃO OU INCLUSÃO DE NOVO FABRICANTE DE IFA.</b>			
<p>Considera-se fabricante do IFA ou local de fabricação do IFA, todas as unidades responsáveis pelas etapas de fabricação, desde a introdução do material de partida, incluindo moagem, micronização, esterilização, embalagem, rotulagem, controle de qualidade e expedição.</p>			
<b>Substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA sem CADIFA.</b>			
Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. Substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacológico.	I. Não há alteração de rota de síntese, processo de fabricação, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes e especificações do IFA.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. Substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA	Permite-se concomitantemente mudança de processo de fabricação do IFA.	1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação.  O deferimento da mudança será condicionado à emissão da CADIFA.
<b>Substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA com CADIFA válida.</b>			
c. Substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmacológico (CADIFA)	I. A substituição ou inclusão do local de fabricação já foi aprovada pela ANVISA e consta da CADIFA revisada.	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
d. Substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA de implementação imediata (CADIFA)	<p>I. Não há alteração do perfil de impurezas do IFA.</p> <p>II. A mudança no IFA não motiva a revisão, pelo fabricante do medicamento, da especificação do IFA.</p> <p>III. A mudança no IFA não provoca diferença na distribuição do tamanho de partículas em relação ao lote do IFA utilizado para fabricação do lote de referência do medicamento (condição requerida apenas nos casos nos quais o tamanho de partícula for um atributo de qualidade relevante para o desempenho do medicamento).</p> <p>IV. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento.</p> <p>V. Para IFA não altamente solúvel, a mudança não altera a forma cristalina e a distribuição do tamanho de partículas do IFA.</p> <p>Permite-se concomitantemente a mudança de processo de fabricação do IFA que já tenha sido aprovada na revisão da CADIFA e que cumpra com as demais condições desta mudança.</p>	1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
e. Substituição ou inclusão de novo	I. A mudança no IFA não provoca diferença na distribuição do tamanho de partículas em relação	1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação

fabricante de IFA com prazo de análise (CADIFA)	<p>ao lote do IFA utilizado para fabricação do lote de referência do medicamento (condição requerida apenas nos casos nos quais o tamanho de partícula for um atributo de qualidade relevante para a desempenho do medicamento).</p> <p>II. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento.</p> <p>III. Para IFA não altamente solúvel, a mudança não altera a forma cristalina e a distribuição do tamanho de partículas do IFA.</p> <p>Permite-se concomitantemente a mudança de processo de fabricação do IFA que já tenha sido aprovada na revisão da CADIFA e que cumpra com as demais condições desta mudança.</p>		favorável da ANVISA para implementação no prazo de 90 (noventa) dias para a primeira manifestação.
f. Substituição ou inclusão maior de novo fabricante de IFA (CADIFA)	I. A mudança não se enquadra como "c", "d" ou "e". Permite-se concomitantemente a mudança de processo de fabricação do IFA que já tenha sido aprovada na revisão da CADIFA.	1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação.

#### Documentação

1	Lista dos fabricantes do IFA.
2	Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem.
3	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.
4	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.
5	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição proposta.
6	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento.
7	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.
8	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
9	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Quando não houver alteração da rota de síntese, processo de fabricação, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes, especificações do IFA, perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição de tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.
10	Documentação prevista na Subseção I da Seção V do Capítulo III da <del>Resolução - RDC nº XXX, de XXXX</del> .
11	Avaliação do perfil comparativo de impurezas entre a condição aprovada e proposta, incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.
12	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para a mudança "F", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.

#### Comentado [GRF15]:

O dispositivo remete à norma que revogará e substituirá a RDC nº 200/2017.

A publicação da norma que revogará e substituirá a RDC 200/2017 deverá ser simultânea à desta Resolução, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

13	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrerem alterações em propriedades físico-químicas do IFA com potencial impacto em biodisponibilidade, esta prova pode ser dispensada.
14	Relatório de estudo de fotoestabilidade.
15	Para produtos semissólidos e líquidos em que o princípio ativo esteja presente em forma não dissolvida: avaliação de mudanças visuais na morfologia das partículas por microscopia e perfil comparativo da distribuição do tamanho de partículas por método apropriado.

**1b MUDANÇAS NO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO VINCULADO A CADIFA, excluindo-se substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA**

O IFA já deve estar vinculado à CADIFA no processo do medicamento.

As mudanças desta tabela devem ser protocoladas após aprovação da mudança do DIFA, protocolada pelo detentor do DIFA.

Mudanças do DIFA que não implicam atualização da CADIFA ou nova CADIFA não devem ser protocoladas pelo detentor do registro do medicamento.

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. Mudança menor do IFA decorrente de atualização da CADIFA	<p>I. Não há alteração do perfil de impurezas do IFA.</p> <p>II. Não há alteração da especificação do IFA (excetua-se da condição a restrição de limite).</p> <p>III. A mudança no IFA não provoca diferença na distribuição do tamanho de partículas em relação ao lote do IFA utilizado para fabricação do lote de referência do medicamento (condição requerida apenas nos casos nos quais o tamanho de partícula for um atributo de qualidade relevante para a desempenho do medicamento).</p> <p>IV. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento.</p> <p>V. Para IFA não altamente solúvel, a mudança não altera a forma cristalina e a distribuição do tamanho de partículas do IFA.</p>	1, 2	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. Mudança com prazo de análise do IFA decorrente de atualização da CADIFA	<p>I. A mudança no IFA não provoca diferença na distribuição do tamanho de partículas em relação ao lote do IFA utilizado para fabricação do lote de referência do medicamento (condição requerida apenas nos casos nos quais o tamanho de partícula for um atributo de qualidade relevante para a desempenho do medicamento).</p> <p>II. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento.</p> <p>III. Para IFA não altamente solúvel, a mudança não altera a forma cristalina e a distribuição do tamanho de partículas do IFA.</p>	1, 3, 4, 5, 6	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação no prazo de 90 (noventa) dias para a primeira manifestação.

c. Mudança maior do IFA decorrente de atualização da CADIFA	I. A mudança não se enquadra como "a" ou "b".	1, 3, 4, 5, 6, 7	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação.
<b>Documentação</b>			
1	CADIFA atualizada e demais documentos previstos na Subseção I da Seção V do Capítulo III da Resolução - RDC nº XXX, de XXXX que foram atualizados.		
2	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.		
3	Avaliação do perfil comparativo de impurezas (entre a condição aprovada e proposta), incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.		
4	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Quando não houver alteração da rota de síntese, processo de fabricação, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes, especificações do IFA, perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição de tamanho de partículas e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.		
5	Relatório de estudos de fotoestabilidade do medicamento.		
6	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Quando for realizado novo estudo de bioequivalência, o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho in vitro devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.		
7	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrerem alterações em propriedades físico-químicas do IFA com potencial impacto em biodisponibilidade, esta prova pode ser dispensada.		

**Comentado [GRF16]:**

O dispositivo remete à norma que revogará e substituirá a RDC nº 200/2017.

A publicação da norma que revogará e substituirá a RDC 200/2017 deverá ser simultânea à desta Resolução, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

**1c MUDANÇAS NO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO NÃO VINCULADO A CADIFA, excluindo-se substituição ou inclusão de novo fabricante de IFA**

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. Mudança de razão social do local de fabricação do IFA.	I. Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. Mudança menor de produção do IFA.	<p>I. A rota de síntese permanece a mesma, isto é, intermediários permanecem os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo.</p> <p>II. Não há alteração das especificações do IFA ou intermediários (excetua-se da condição a restrição de limite).</p> <p>III. Não há alteração significativa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima do limite de identificação, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais).</p> <p>IV. Nenhuma alteração das propriedades físico-químicas.</p> <p>V. A mudança não se refere à etapa de esterilização do IFA.</p>	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

c. Mudança com prazo de análise de produção do IFA.	<p>I. A especificação do IFA mantém-se inalterada (excetua-se da condição a restrição de limite).</p> <p>II. Não há alteração significativa do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima do limite de identificação, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais),</p> <p>III. Nenhuma alteração das propriedades físico-químicas.</p> <p>IV. A mudança não se refere à etapa de esterilização do IFA.</p>	2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação no prazo de 90 (noventa) dias para a primeira manifestação.
d. Mudança maior de produção do IFA.	I. A mudança não se enquadra como "a", "b" ou "c".	2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação.
e. Vinculação de CADIFA	<p>I. O fabricante de IFA já aprovado no processo de registro do medicamento obteve CADIFA para o mesmo IFA por meio de análise de petição diversa daquela objeto da mudança.</p> <p>II. As condições do IFA aprovado no processo de registro de medicamento são idênticas àquela do IFA para qual se concedeu CADIFA (fabricante do IFA e intermediários, material de partida, rota de síntese, processo de fabricação, especificações do IFA e de seus intermediários).</p>	18, 19	<p>Implementação imediata.</p> <p>Requer protocolo individual.</p> <p>Essa mudança é facultativa.</p>

#### Documentação

1	Declaração da empresa fabricante informando que somente a razão social foi alterada.
2	Declaração de que a validação de processo do IFA foi realizada.
3	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.
4	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partículas e formas polimórficas.
5	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição proposta.
6	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
7	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho <i>in vitro</i> comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Quando for realizado novo estudo de bioequivalência, o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho <i>in vitro</i> devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.
8	Documento comparando o processo de fabricação (diagrama da rota de síntese, fluxograma e narrativa sequencial detalhada) aprovado e o proposto, destacando as alterações propostas.
9	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento.



10	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento
11	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento.
12	Relatório técnico contendo as seguintes informações sobre o IFA: a) nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); b) estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa; c) propriedades físico-químicas: forma física do sal, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa; d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e respectivo(s) endereço(s); e) documento do órgão oficial sanitário do país de origem informando as atividades autorizadas para o fabricante ou declaração do fabricante do IFA informando que o país de origem não dispõe de tal documento; f) descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica; g) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA e suas características e informações sobre impurezas; h) descrição dos testes, limites de especificação e métodos de controle de qualidade do IFA, acompanhado de relatório de validação dos métodos analíticos; i) relatório de estudo de estabilidade do IFA contendo um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e j) descrição do material de embalagem primária.
13	Avaliação do perfil comparativo de impurezas (entre a condição aprovada e proposta), incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.
14	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrerem alterações em propriedades físico-químicas do IFA com potencial impacto em bio- disponibilidade, esta prova pode ser dispensada.
15	Relatório de estudo de fotoestabilidade.
16	Estudos de avaliação e validação do processo de esterilização proposto, se aplicável.
17	Documento comparando o processo de esterilização aprovado e o proposto, se aplicável, destacando as alterações propostas.
18	Declaração assinada pelo responsável técnico da detentora do registro do medicamento, atestando que as informações sobre fabricantes envolvidos, condições de fabricação (material de partida, rota de síntese, matérias-primas), propriedades gerais da molécula, controle de qualidade e embalagem do IFA objeto da CADIFA a ser vinculada são idênticas às já aprovadas no processo de medicamento.
19	Documentação prevista na Subseção I da Seção V do Capítulo III da <del>Resolução - RDC nº XXX, de XXXX</del> .

**Comentado [GRF17]:**

Apesar da recomendação (<http://intravisa.anvisa.gov.br/remissao-a-outros-atos-normativos>), manteve-se a redação “legislação específica vigente” porque essa tabela será incluída na RDC 73/2016, que já contém a expressão em outras tabelas.

**Comentado [GRF18]:**

O dispositivo remete à norma que revogará e substituirá a RDC nº 200/2017.

A publicação da norma que revogará e substituirá a RDC 200/2017 deverá ser simultânea à desta Resolução, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

**Comentado [GRF19]:**

O dispositivo remete à norma que revogará e substituirá a RDC nº 200/2017.

A publicação da norma que revogará e substituirá a RDC 200/2017 deverá ser simultânea à desta Resolução, razão pela qual não é possível, por enquanto, fazer-lhe remissão.

**1d MUDANÇA DE INFORMAÇÕES DE AUDITORIA DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO**

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de petição
a. Atualização de informações quanto à auditoria de boas práticas de fabricação do fabricante do IFA	Ocorrência de nova auditoria de boas práticas de fabricação conduzida sob responsabilidade do detentor do registro do medicamento.	1	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
<b>Documentação</b>			
Declaração do inciso II do caput do art. 25 da <del>Resolução - RDC nº XXX, de XXXX</del> atualizada.			