MINISTÉRIO DA SAÚDE

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 359, DE 27 DE MARÇO DE 2020

Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV , aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 , e ao art. 53, V, §§ 1º e 3 º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 255, de 10 de dezembro de 2018 , resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 25 de março de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

TÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Esta Resolução institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

CAPÍTULO I

DA ABRANGÊNCIA

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos insumos farmacêuticos ativos (IFA) utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares.

§ 1º Esta Resolução não se aplica a IFA atípico e a IFA utilizado na formulação de produto farmacêutico notificado ou enquadrado como produto biológico, fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou medicamento dinamizado.

§ 2º Esta Resolução não se aplica, ainda, a IFA de que trata o § 1º utilizado em associação com IFA sintético ou semissintético de produto enquadrado como medicamento novo, inovador, genérico ou similar.

CAPÍTULO II

DAS DEFINIÇÕES

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

I - Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA): instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA a esta Resolução;

II - detentor da CADIFA: detentor do DIFA após concessão da CADIFA;

III - detentor do DIFA: empresa que detém o conhecimento de todo o processo de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e sob cuja responsabilidade é realizada a fabricação do IFA, desde a introdução do material de partida;

IV - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA): conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um insumo farmacêutico ativo;

V - insumo farmacêutico ativo (IFA): qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

VI - manifestação de interesse: instrumento que demonstra o interesse do detentor do DIFA em obter a CADIFA de forma não associada a petição de registro ou pósregistro de medicamento; e

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

Parágrafo único. Adotam-se, de forma complementar, as definições dos guias do ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) a que esta Resolução remete e das demais normas da ANVISA.

TÍTULO II

DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA) E DA CARTA DE ADEQUAÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (CADIFA)

CAPÍTULO I

DA SUBMISSÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA) E SUAS MUDANÇAS

Art. 4º O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) ou sua mudança deverá ser enviado à ANVISA pelo seu detentor.

Parágrafo único. A ANVISA, a seu critério, poderá solicitar o envio do DIFA, nos seguintes casos:

I - após prévia manifestação de interesse do detentor do DIFA; ou

II - após convite público da Diretoria Colegiada.

Art. 5º Após submissão do DIFA nos termos do art. 4º, será gerado um número de referência.

CAPÍTULO II

DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA)

Art. 6º O DIFA deve conter versão e índice e ter os documentos organizados na ordem em que são descritos no Capítulo III (Dos Documentos Administrativos do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo) e Capítulo IV (Dos Documentos de Qualidade do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo) desta Resolução.

Art. 7º A análise do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e de suas mudanças compreende avaliação dos documentos administrativos e de qualidade.

Art. 8º A exigência, aprovação ou reprovação do DIFA ou de suas mudanças serão encaminhadas diretamente ao seu detentor.

Parágrafo único. Caso o DIFA ou suas mudanças sejam reprovadas, poderá ser solicitada reconsideração da decisão nos termos da Resolução de

Diretoria Colegiada - RDC nº 266, de 8 de fevereiro de 2019 , que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos em face das decisões da ANVISA, ou suas atualizações. *(Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 513, de 27/05/2021)*

CAPÍTULO III

DOS DOCUMENTOS ADMINISTRATIVOS DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA)

Art. 9º. O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) deve conter os seguintes documentos administrativos:

I - formulário de IFA preenchido e declarações em que constarão as responsabilidades do detentor do DIFA com a ANVISA e com o solicitante ou detentor de registro do medicamento; e

II - avaliação do detentor do DIFA quanto ao risco de transmissão de encefalopatia espongiforme transmissível ou, quando aplicável, declaração de que não se utilizam matérias-primas de origem humana ou animal.

CAPÍTULO IV

DOS DOCUMENTOS DE QUALIDADE DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (DIFA)

Art. 10. As seções da documentação de qualidade do DIFA devem ser estruturadas conforme o módulo de qualidade do insumo farmacêutico ativo (3.2.S) do Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para Registro e Pós-registro de Medicamentos emitido pela ANVISA.

§ 1º Quando houver restrição de confidencialidade entre o detentor do DIFA e o solicitante do registro do medicamento, a documentação de qualidade deve ser dividida em parte aberta e parte restrita, conforme tabela do Anexo III desta Resolução.

§ 2º A parte aberta deve conter informações suficientes para permitir ao solicitante/detentor do registro do medicamento avaliar a qualidade do IFA e sua adequabilidade para a fabricação do medicamento.

Art. 11. O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) deve atender, no que for pertinente, às diretrizes dos seguintes guias do ICH e seus documentos complementares:

I - ICH Q1A - Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;

II - ICH Q1B - Estudos de Estabilidade: Estudos de Fotoestabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;

III - ICH Q1D - Agrupamento e Matrização para Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;

IV - ICH Q1E - Avaliação de Resultados de Estabilidade;

V - ICH Q2(R1) - Validação de Procedimentos Analíticos;

VI - ICH Q3A(R2) - Impurezas em Novos Insumos Farmacêuticos Ativos;

VII - ICH Q3C(R6) - Impurezas: Guia para Solventes Residuais;

VIII - ICH Q3D(R1) - Guia para Impurezas Elementares, nos termos do ANEXO I desta Resolução;

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

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

XI - ICH M7(R1) - Avaliação e Controle de Impurezas Reativas a DNA (Mutagênicas) em Medicamentos para Limitar Risco Carcinogênico Potencial.

Art. 12. A ANVISA poderá requerer testes e documentos não previstos nesta Resolução, desde que fundamentados em questões relacionadas à segurança e à qualidade do IFA e em conformidade com guias internacionais.

Art. 13. Abordagens técnicas diversas das previstas nesta Resolução devem ser justificadas técnico-cientificamente.

Seção I

Informações Gerais (3.2.S.1)

Subseção I

Nomenclatura (3.2.S.1.1)

Art. 14. Devem ser apresentados Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (INN), nome químico, número de registro CAS, nome compendial e, se aplicável, outros nomes relevantes.

Subseção II

Estrutura (3.2.S.1.2)

Art. 15. Devem ser apresentadas fórmula estrutural, com configuração estereoquímica, fórmula molecular e massa molecular relativa.

Subseção III

Propriedades Gerais (3.2.S.1.3)

Art. 16. Deve ser apresentada relação de propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes, principalmente aquelas que afetam a eficácia e segurança do medicamento, como solubilidade, pKa, polimorfismo, isomerismo, coeficiente de partição (logP), permeabilidade e higroscopicidade.

Seção II

Fabricação (3.2.S.2)

Subseção I

Fabricante(s) (3.2.S.2.1)

Art. 17. Devem ser informados razão social, endereço e responsabilidade das unidades responsáveis pelas etapas de fabricação de intermediários e IFA e controle de qualidade do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida.

Parágrafo único. Devem-se incluir as unidades responsáveis por etapas físicas (moagem, micronização, liofilização) e esterilização, quando essas etapas forem realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA, bem como empresas contratadas.

Subseção II

Descrição do Processo de Fabricação e dos Controles em Processo (3.2.S.2.2)

Art. 18. Deve ser apresentado 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 estrutural, configuração estereoquímica, fórmula molecular e massa molecular relativa.

§ 2º Intermediários não isolados devem ser incluídos no diagrama da rota de síntese, ilustrados entre colchetes.

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

Art. 19. Deve ser apresentada narrativa sequencial do processo de fabricação, incluindo:

I - parâmetros de processo, incluindo quantidades ou faixas de matérias-primas, materiais de partida, intermediários, solventes, catalisadores e reagentes utilizados na fabricação de lotes de escala industrial, e condições de operação (por exemplo:

temperatura, pressão, pH, tempo, fluxo, etc.);

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

III - informações de tamanho de lote e rendimento das etapas do processo.

Art. 20. Deve ser apresentado fluxograma do processo de fabricação, contendo sequência das operações unitárias, com indicação da entrada e saída de materiais e dos controles em processo.

Art. 21. Caso rotineiramente se empregue reprocesso, o procedimento e as circunstâncias em que é utilizado devem ser descritos.

Art. 22. Caso se utilizem solventes ou outros materiais recuperados, deve-se indicar a proporção máxima utilizada e informar as etapas a partir das quais são recuperados e aquelas onde são reintroduzidos.

Art. 23. Processos alternativos com rotas de síntese substancialmente diferentes devem constituir DIFA distintos, ainda que se mantenha a especificação e perfil de impurezas de intermediários terminais e do IFA.

Art. 24. Caso haja reuso de águas-mães, a informação deve constar na narrativa sequencial do processo de fabricação.

Art. 25. Procedimentos de retrabalho não devem ser incluídos no DIFA.

Art. 26. Para IFA estéril, deve ser apresentada descrição do processo de esterilização.

Art. 27. No caso de IFA obtido diretamente por fermentação ou 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, devem ser apresentadas as seguintes informações relativas ao processo de fermentação:

I - descrição do processo de fabricação;

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 ou substratos metabólicos, 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 microorganismos utilizados (ex. micotoxinas, enzimas).

Art. 28. No caso de IFA derivado de matéria-prima vegetal 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, 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; e

VI - controles de processo e condições de operação.

Subseção III

Controle de Matérias-primas (3.2.S.2.3)

Art. 29. Deve ser apresentada 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. 30. Devem ser apresentados as especificações e os métodos analíticos de todas as matérias-primas utilizadas no processo de fabricação e, quando relevante, análise de lotes.

§ 1º A qualidade das matérias-primas deve ser adequada ao uso pretendido.

§ 2º As especificações de solventes ou outros materiais recuperados devem ser justificadas.

§ 3º Caso a especificação do material recuperado contenha critérios de aceitação menos restritivos que a do fresco, deve-se demonstrar que a qualidade do IFA obtido pelo processo no qual se emprega o material recuperado, parcial ou totalmente, é equivalente àquela do IFA obtido pelo processo em que se emprega o material fresco.

Art. 31. Para materiais de partida, devem ser apresentados:

I - nome e estrutura química;

II - especificação;

III - métodos analíticos;

IV - razão social e endereço dos fabricantes;

V - rota de síntese de cada fornecedor de material de partida, incluindo reagentes, solventes e catalisadores;

VI - análise de lotes; e

VII - 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 IFA semissintético 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 carreamento de impurezas inerentes ao processo fermentativo (ex. DNA, proteínas) até o IFA.

§ 3º Para IFA semissintético cujo material de partida proposto seja isolado a partir de matéria-prima vegetal ou derivado de substância isolada a partir de matériaprima vegetal, a justificativa para seleção do material de partida deve incluir discussão acerca do carreamento de impurezas inerentes aos processos de cultivo (ex. pesticidas, metais pesados, aflatoxinas) e extração até o IFA.

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

§ 5º A justificativa tecnicamente inadequada para seleção dos materiais de partida implicará solicitação de redefinição.

Subseção IV

Controle de Etapas Críticas e Intermediários (3.2.S.2.4)

Art. 32. Devem ser apresentados testes e critérios de aceitação, com justificativa baseada em dados experimentais, para as etapas críticas identificadas na narrativa sequencial do processo de fabricação.

Art. 33. Devem ser apresentados as especificações 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. 34. 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 (3.2.S.2.5)

Art. 35. O processo de fabricação do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida, deve ser validado antes da comercialização.

Art. 36. Para IFA estéril, devem ser apresentados:

I - justificativa para escolha do método de esterilização; e

II - estudos, protocolos e relatórios de validação das etapas de esterilização e processamento asséptico.

Subseção VI

Desenvolvimento do Processo de Fabricação (3.2.S.2.6)

Art. 37. Para IFA que se enquadre como nova entidade química, devem ser apresentadas, conforme aplicável, descrição e discussão de alterações significativas ocorridas no processo ou local de fabricação do IFA envolvido na fabricação de lotes:

I - pré-clínicos;

II - clínicos;

III - de aumento de escala;

IV - pilotos; e

V - comerciais, se disponíveis.

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. 38. No caso do uso de abordagem classificada como "Quality by design" para desenvolvimento do processo de fabricação do IFA, devem ser apresentados os estudos efetuados para definição de "Design space".

Parágrafo único. Para o IFA de que trata o caput, devem-se atender as diretrizes dos Guias ICH Q8(R2) (Desenvolvimento Farmacêutico), Q9 (Gerenciamento de Risco da Qualidade) e Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutico).

Seção III

Caracterização (3.2.S.3)

Subseção I

Elucidação da Estrutura e Outras Características (3.2.S.3.1)

Art. 39. Deve ser apresentada caracterização da estrutura química, baseada na rota de síntese proposta e em métodos instrumentais adequados.

Parágrafo único. No caso de IFA para o qual haja substância química de referência farmacopeica (SQF), pode-se apresentar uma comparação dos testes de identificação entre IFA e SQF.

Art. 40. Devem ser apresentadas, conforme aplicável, caracterização e discussão das propriedades de fase sólida do IFA.

Subseção II

Impurezas (3.2.S.3.2)

Art. 41. Deve ser apresentada discussão detalhada com todas as impurezas potenciais advindas do processo de fabricação, como reagentes, catalisadores, coprodutos, solventes e outras matérias-primas, bem como produtos de degradação, contemplando:

I - formação, destino e eliminação; e

II - controle e proposta de critérios de aceitação.

§ 1º A discussão deve incluir impurezas especificadas e não especificadas, impurezas totais, impurezas elementares, impurezas mutagênicas e a justificativa de ausência na especificação do IFA para impurezas potenciais não especificadas.

§ 2º Baseando-se em análise de risco, deverá ser apresentada validação dos parâmetros críticos para os métodos analíticos utilizados em estudo de carreamento de impurezas.

Seção IV

Controle de qualidade do IFA (3.2.S.4)

Subseção I

Especificação (3.2.S.4.1)

Art. 42. Deve ser apresentada a especificação do IFA, com 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.

Subseção II

Métodos Analíticos (3.2.S.4.2)

Art. 43. Devem ser apresentados os métodos analíticos utilizados no controle de qualidade de rotina e estudos de estabilidade do IFA.

Subseção III

Validação de Métodos Analíticos (3.2.S.4.3)

Art. 44. Deve ser apresentada validação dos métodos analíticos utilizados no controle de qualidade e estudos de estabilidade do IFA, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017 , que dispõe sobre a validação de métodos analíticos, ou guia ICH Q2 (Validação de Procedimentos Analíticos ou suas atualizações. *(Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 513, de 27/05/2021)*

Subseção IV

Análise de Lotes (3.2.S.4.4)

Art. 45. Deve ser apresentada análise de, no mínimo, 3 (três) lotes do IFA fabricados de acordo com o processo descrito e especificação proposta no DIFA.

Parágrafo único. Para variáveis significativas do processo de fabricação, deve ser apresentada análise de número de lotes conforme Anexo II desta Resolução.

Art. 46. Para IFA que se enquadre como nova entidade química, deve ser apresentada, adicionalmente, análise dos lotes referenciados na discussão do art. 37.

Art. 47. A análise de lotes deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

I - data de fabricação;

II - tamanho e número do lote;

III - local de fabricação; e

IV - 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 (3.2.S.4.5)

Art. 48. Deve ser apresentada justificativa da especificação do IFA.

Art. 49. A justificativa da especificação do IFA pode 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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009 , que dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros, ou suas atualizações; *(Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 513, de 27/05/2021)*

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

VI - estudos de carreamento de impurezas; e

VII - guias listados no art. 11 desta Resolução.

Seção V

Materiais e Substâncias Químicas de Referência (3.2.S.5)

Art. 50. Devem ser apresentadas informações dos materiais e substâncias químicas de referência e de trabalho.

Seção VI

Embalagem (3.2.S.6)

Art. 51. Devem ser apresentadas 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, deve ser apresentada descrição simplificada.

§ 3º A especificação do material da embalagem primária deve incluir um teste de identificação e descrição.

Art. 52. Deve ser apresentada discussão dos seguintes atributos dos materiais de embalagem, 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, para IFA líquido; e

IV - cumprimento dos requisitos para embalagens e materiais destinados ao contato com alimentos.

Seção VII

Estabilidade (3.2.S.7)

Subseção I

Sumário de Estabilidade (3.2.S.7.1)

Art. 53. Devem ser apresentados o sumário dos estudos conduzidos, os protocolos utilizados e os resultados obtidos, conforme a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019 , que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos ou suas atualizações. *(Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 513, de 27/05/2021)*

Parágrafo único. As condições de armazenamento e a proposta de prazo de reteste ou validade devem ser contempladas na conclusão.

Subseção II

Protocolos e Comprometimentos Pós-Submissão (3.2.S.7.2)

Art. 54. Devem ser apresentados protocolos de estudos de estabilidade de acompanhamento, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019 , que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos ou suas atualizações. *(Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 513, de 27/05/2021)*

Art. 55. No caso de proposta de prazo de reteste ou validade provisório, baseado em extrapolação, deve ser apresentada declaração de que os estudos de estabilidade serão concluídos com o objetivo de confirmar ou rever o prazo de reteste ou validade do IFA.

Subseção III

Dados e Relatórios de Estabilidade (3.2.S.7.3)

Art. 56. Devem ser apresentados os resultados dos estudos de estabilidade conduzido conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019 , que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos ou suas atualizações. *(Redação dada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 513, de 27/05/2021)*

CAPÍTULO V

DO CICLO DE VIDA DO DIFA

Art. 57. O detentor do DIFA deve submeter à ANVISA as mudanças do DIFA, conforme condições e documentação comprobatória do ANEXO II desta Resolução.

§ 1º As mudanças do DIFA podem ser classificadas em:

I - de notificação anual;

II - de notificação imediata;

III - menor; ou

IV - maior.

§ 2º As mudanças do DIFA não previstas no ANEXO II devem ser classificadas como menores.

§ 3º Para mudanças para as quais a coluna "documentos" não está preenchida ou aquelas que se enquadrem no § 2º, a documentação comprobatória deve ser compatível com a natureza e complexidade da mudança, considerando:

I - seções do DIFA diretamente alteradas pela mudança; e

II - seções do DIFA em que se devem incluir provas para suportar a mudança.

Art. 58. Após a aprovação da mudança, a ANVISA emitirá CADIFA revisada nos seguintes casos:

I - mudanças de notificação e menor que alterarem o conteúdo da CADIFA; ou

II - mudança maior, independente da alteração do conteúdo da CADIFA.

Art. 59. O detentor do DIFA deve informar o solicitante ou detentor de registro de medicamento das mudanças sujeitas ou não a aprovação regulatória, quando requerido pelas boas práticas de fabricação ou acordos de qualidade.

Seção I

Da Submissão das Mudanças

Art. 60. O detentor do DIFA deve submeter à ANVISA, a cada mudança:

I - formulário de mudança; e

II - documentação comprobatória.

Art. 61. Mudanças associadas ou decorrentes de outras mudanças devem ser submetidas de forma conjunta, prevalecendo o enquadramento da mudança de maior risco.

Seção II

Das Classificação das Mudanças

Art. 62. As mudanças de notificação anual e de notificação imediata não dependem de prévio conhecimento ou manifestação da ANVISA para a implementação.

Art. 63. As mudanças de notificação anual devem ser protocoladas em até 12 meses contados da data de implementação.

Art. 64. As mudanças de notificação imediata devem ser protocoladas logo após a data de implementação.

Art. 65. As mudanças menores e maiores devem aguardar manifestação da ANVISA para a implementação.

Parágrafo único. Caso a ANVISA não se manifeste em um prazo de até 60 (sessenta) dias contados do recebimento da documentação, para mudança menor, ou 180 (cento e oitenta) dias, para mudança maior, a mudança poderá ser implementada.

Art. 66. A implementação da mudança não impede sua análise, a qualquer tempo, podendo a ANVISA solicitar provas adicionais, ratificar ou reprovar a mudança.

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

CAPÍTULO VI

DA CARTA DE ADEQUAÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (CADIFA)

Art. 67. Caso o DIFA seja aprovado, a Anvisa emitirá a Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) ao detentor do DIFA.

Parágrafo único. Quando emitida nos termos do parágrafo único do art. 4º, a razão social do detentor do DIFA, a versão do DIFA, o número da CADIFA e o seu status serão publicados no portal da ANVISA.

Art. 68. Constarão na CADIFA:

I - número e data de emissão da CADIFA;

II - nome e número de DCB e de Chemical Abstracts Service (CAS) do IFA;

III - razão social e endereço do detentor do DIFA;

IV - razão social e endereço dos locais de fabricação;

V - especificação do IFA e, se aplicável, referência compendial;

VI - descrição da embalagem;

VII - condições de armazenamento do IFA;

VIII - prazo de reteste ou validade do IFA; e

IX - campo para declaração de acesso.

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

§ 2º As informações do inciso IV contemplarão:

I - locais de fabricação do IFA e intermediários; e

II - locais de esterilização ou de etapas físicas (micronização, moagem, tamisação e liofilização), quando realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA.

Art. 69. Os fabricantes devem cumprir com as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. A CADIFA não será emitida caso se constate descumprimento das boas práticas de fabricação.

CAPÍTULO VII

DA SUSPENSÃO E DO CANCELAMENTO DA CARTA DE ADEQUAÇÃO DO DOSSIÊ DE INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (CADIFA)

Art. 70. A suspensão e cancelamento da CADIFA serão comunicados 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 do parágrafo único do art. 4º desta Resolução, a sua suspensão e cancelamento serão publicados no portal da ANVISA.

Seção I

Da Suspensão da CADIFA

Art. 71. A CADIFA poderá ser suspensa em decorrência de:

I - inspeção sanitária conduzida pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) ou por entidades com as quais a ANVISA tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores e que levem à conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo com as boas práticas de fabricação, podendo causar risco sanitário;

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

III - não restabelecimento das condições anteriormente aprovadas, no caso de reprovação de mudanças já implementadas sem avaliação prévia da ANVISA;

IV - não cumprimento de adequações técnicas decorrentes de compromissos assumidos anteriormente à concessão da CADIFA; ou

V - recusa de recebimento de inspeção sanitária.

§ 1º A CADIFA terá a suspensão revogada após comprovação de adequação às normas vigentes, às exigências ou às solicitações emitidas pela ANVISA ou, quando aplicável, por entidades com as quais a ANVISA tenha acordos de cooperação.

§ 2º A ANVISA poderá suspender a CADIFA, por razões não previstas nesta Resolução, de modo preventivo e devidamente justificado, visando a evitar a exposição da população a risco sanitário.

Art. 72. A CADIFA poderá ser suspensa a pedido do detentor do DIFA, em decorrência da impossibilidade de cumprimento de algum requisito regulatório.

§ 1º O período de suspensão não poderá exceder 2 (dois) anos, exceto mediante justificativa proposta pelo detentor e aceita pela ANVISA.

§ 2º Cabe ao detentor do DIFA solicitar reativação da CADIFA.

Art. 73. A suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da importação do IFA fabricado no exterior ou da fabricação do IFA fabricado no País ou da comercialização do IFA.

Art. 74. A suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da fabricação, importação ou comercialização dos medicamentos vinculados à CADIFA suspensa.

Seção II

Do Cancelamento da CADIFA

Art. 75. A CADIFA poderá ser cancelada em decorrência de:

I - inspeção sanitária conduzida pelo SNVS ou por entidades com as quais a ANVISA tenha acordos de cooperação que detecte não conformidades críticas ou maiores que levem à conclusão de que o processo de fabricação do IFA é realizado em desacordo com 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 levaram à suspensão da CADIFA;

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

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

VII - decurso de 2 (dois) anos da CADIFA suspensa a pedido, exceto no caso previsto no § 1º do art. 72.

Parágrafo único. A ANVISA poderá cancelar a CADIFA, por razões não previstas nesta Resolução e devidamente justificadas, visando a evitar a exposição da população a risco sanitário grave.

Art. 76. A CADIFA poderá ser cancelada a pedido do detentor do DIFA.

Art. 77. O cancelamento da CADIFA, por motivo sanitário, acarretará suspensão da importação do IFA fabricado no exterior ou da fabricação do IFA fabricado no País ou da comercialização do IFA.

Art. 78. O cancelamento da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da fabricação, comercialização ou importação dos medicamentos vinculados à CADIFA cancelada.

TÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 79. Os fabricantes dos IFA relacionados a seguir, que não tenham sido regularizados nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009 , serão excluídos dos processos de medicamentos em que constem como aprovados.

§ 1° O disposto no caput aplica-se aos seguintes IFA:

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; e

LXVIII - zidovudina.

§ 2º O medicamento em cujo processo de registro não reste fabricante de IFA aprovado terá a sua fabricação suspensa até inclusão de novo fabricante.

Art. 80. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977 , sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 81. Revogam-se, em 1º de março de 2021:

I - Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009 ;

II - Instrução Normativa nº 15, de 17 de novembro de 2009 ;

III - Instrução Normativa nº 3, de 28 de junho de 2013;

IV - Nota Técnica Conjunta 01/2016 - COIFA/GGMED - COINS/GIMED, de 22 de abril de 2016; e

V - Nota Técnica nº 06-001/2015- COISC/GGINP/SUINP/ANVISA - COIFA/GGMED/SUMED/ANVISA .

Art. 82 Esta Resolução entra em vigor em 3 de agosto de 2020.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente Substituto

ANEXO I

IMPLEMENTAÇÃO DO GUIA ICH Q3D PELO DETENTOR DO DIFA

Independentemente do disposto neste Anexo, testes específicos para impurezas elementares que constem na monografia adotada devem constar na especificação do IFA, exceto se sua ausência for adequadamente justificada.

Nos casos de DIFA submetido nos termos do parágrafo único do art. 4º, não haverá conclusão sobre a adequabilidade dos critérios de aceitação propostos. Essa avaliação será realizada no contexto da avaliação da petição de registro ou pós-registro do medicamento.

Quando a avaliação de risco de impurezas elementares do IFA tiver sido realizada de forma integrada com a do medicamento, nos termos do guia ICH Q3D, dispensa-se o cumprimento dos requisitos dos itens 1 e 2. Nos demais casos, faculta-se ao detentor do DIFA adotar uma das seguintes estratégias:

1 Com sumário de análise de risco (SAR):

Deve-se declarar no DIFA a opção por essa estratégia.

O SAR deve ser apresentado, preferencialmente, na subseção de impurezas e deve detalhar os fundamentos para realização do estudo, bem como incluir uma justificativa para a estratégia de controle adotada após a avaliação de risco. A Tabela do SAR deste Anexo deve ser preenchida, disponibilizada na parte aberta do DIFA, quando houver restrição de confidencialidade, e incluída no SAR.

Caso o SAR seja considerado insuficiente, será considerado que o fabricante optou pela estratégia sem SAR.

1.1 Requisitos

Além dos princípios do Guia ICH Q3D, o detentor de DIFA deve atentar-se às seguintes instruções quando optar pela estratégia com SAR:

a) Como elaborar o SAR:

O SAR deve considerar todas as possíveis fontes de contaminação, incluindo impurezas elementares intencionalmente introduzidas no processo de fabricação após a introdução dos materiais de partida, bem como contaminação advinda de matérias-primas (ex. materiais de partida, reagentes, água), equipamentos e materiais de embalagem.

A via de administração, que determina a base para discussão da análise de risco, deve ser compatível com a do medicamento.

O SAR deve considerar as 24 impurezas elementares descritas na tabela 5.1 do guia ICH Q3D, o que significa que:

oElementos Classe 1 e 2A, bem como elementos intencionalmente introduzidos no processo de fabricação, independentemente da Classe, devem ser discutidos de forma sistemática.

oSe relevante, a depender do uso do IFA, elementos Classe 3 devem ser discutidos.

oUma justificativa de por que impurezas elementares específicas foram incluídas no escopo do SAR é considerada como informação relevante e deve ser incluída.

b) Como definir a estratégia de controle:

A estratégia de controle deve concentrar-se na ausência de impurezas elementares no IFA com base na capacidade do processo e no controle de impurezas elementares, utilizando, preferencialmente, a opção 1 ou, alternativamente, o critério de aceitação estabelecido com base na exposição diária permitida e dose máxima diária.

Entende-se por ausência de uma impureza elementar quando se demonstra que ela é eliminada a uma concentração consistentemente inferior a 30% do critério de aceitação adequado, considerando a via de administração, em pelo menos 3 lotes comerciais consecutivos ou 6 lotes de escala piloto consecutivos.

Quando aplicável, um teste e critério de aceitação adequados para impurezas elementares no IFA devem ser incluídos na especificação do IFA. Para todas as impurezas elementares introduzidas na última etapa do processo de fabricação, considerando que há risco elevado de serem carreadas para o IFA, deve-se incluir um teste, exceto se demonstrado de forma consistente e convincente que o processo é capaz de eliminar a impureza a uma concentração inferior a 30% do critério de aceitação adequado.

Um screening de vários lotes pode ser utilizado para suportar o SAR, mas não o substitui. Isso pode ser realizado de forma similar à ilustrada no apêndice 4 do Guia ICH Q3D.

Em relação aos métodos analíticos:

Para métodos de screening, a técnica analítica deve ser mencionada e devem-se apresentar informações mínimas de validação, como especificidade e limites de detecção e quantificação.

Para métodos que integram a especificação do IFA, deve-se apresentar a descrição detalhada do método. A validação deve ser realizada conforme a Subseção III - Validação de Métodos Analíticos desta Resolução.

c) Tabela do SAR

Deve ser incluída no DIFA a tabela abaixo contendo a conclusão do SAR.

O propósito da tabela é conter informações sobre o nível de contaminação do IFA, para que o solicitante ou detentor do registro do medicamento possa implementar o guia ICH Q3D pela abordagem dos componentes do produto acabado.

Tabela do SAR				
Via de administração pretendida / Uso do IFA:				
Elemento	Classe	Intencionalmente introduzido?	Considerado na análise de risco?	Conclusão
Cd	1	*	Sim	**
Pb	1	*	Sim	**
As	1	*	Sim	**
Hg	1	*	Sim	**
Co	2A	*	Sim	**
V	2A	*	Sim	**
Ni	2A	*	Sim	**
Tl	2B	*	*	**
Au	2B	*	*	**
Pd	2B	*	*	**
Ir	2B	*	*	**
Os	2B	*	*	**
Rh	2B	*	*	**
Ru	2B	*	*	**
Se	2B	*	*	**
Ag	2B	*	*	**
Pt	2B	*	*	**
Li	3	*	*	**
Sb	3	*	*	**
Ba	3	*	*	**
Mo	3	*	*	**
Cu	3	*	*	**
Sn	3	*	*	**
Cr	3	*	*	**
* Sim / Não ** As seguintes declarações podem ser utilizadas, conforme disposto no item 1.1: - “Ausente”, o que significa, por exemplo, “concentração inferior a 30% do critério de aceitação pela Opção 1 do Guia ICH Q3D ou “concentração inferior a X ppm”; - ou “< X ppm”; - ou “Não há risco identificado”.				

Recomenda-se não incluir resultados individuais de análise de lotes na tabela. O detentor do DIFA deve assegurar que a concentração de impureza elementar é inferior ao nível máximo indicado.

2 Sem sumário de análise de risco

2.1 Requisitos

Caso se opte pela estratégia sem SAR, o detentor do DIFA deve atentar-se às seguintes instruções:

. O detentor do DIFA deve declarar todas as impurezas elementares, independentemente da classe, intencionalmente introduzidas no processo de fabricação do IFA após a introdução dos materiais de partida. Deve, ainda, apresentar dados demonstrando seus níveis no IFA.

. Para todas as impurezas elementares introduzidas na última etapa do processo de fabricação, considerando que há risco elevado de serem carreadas para o IFA, deve-se incluir um teste, exceto se demonstrado de forma consistente e convincente que o processo é capaz de eliminar a

impureza a uma concentração inferior a 30% do critério de aceitação adequado. Deve-se, preferencialmente, adotar a opção 1 do Guia ICH Q3D ou, alternativamente, o critério de aceitação estabelecido com base na exposição diária permitida do Guia ICH Q3D e dose máxima diária.

. Os critérios de aceitação propostos para controle de impurezas elementares devem refletir a capacidade do processo. As exposições diárias permitidas do Guia ICH Q3D podem ser utilizadas como referência.

. Deve-se apresentar a descrição detalhada do método analítico, que será anexado à CADIFA. A validação deve ser realizada conforme a Subseção III - Validação de Métodos Analíticos desta Resolução.

ANEXO II

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

1 - Mudanças Administrativas

1.1 Mudança na razão social e/ou designação do endereço do detentor da CADIFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
	1	1, 2	Notificação imediata
Condições			
1. A entidade legal detentora da CADIFA deve ser mantida (exceto nos casos de venda ou fusão da empresa).			
Documentos			
1. Documento formal de um órgão oficial em que a nova razão social e/ou novo endereço são mencionados. 2. Declarações do inciso I do art. 9 desta Resolução atualizadas.			

1.2 Mudança da razão social e/ou designação do endereço de local de fabricação ou controle de qualidade do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
	1	1,2	Notificação imediata
Condições			
1. O local de fabricação e controle de qualidade deve permanecer o mesmo.			
Documentos			
1. Documento formal de um órgão oficial em que a nova razão social e/ou novo endereço são mencionados. 2. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).			

1.3 Mudança da razão social e/ou designação do endereço do fabricante do material de partida utilizado na fabricação do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
	1	1	Notificação anual
Condições			
1. O local de fabricação deve permanecer o mesmo.			
Documentação			
1. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) de fabricantes de material de partida aprovados e propostos.			

1.4 Mudança da razão social e/ou designação do endereço do fabricante de intermediário utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata

Condições

1. O local de fabricação deve permanecer o mesmo.

Documentos

1. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) de fabricantes de intermediários aprovados e propostos.

2. Declaração de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

1.5 Exclusão de local de fabricação de intermediário ou de local de fabricação ou controle de qualidade do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata

Condições

1. Deve haver pelo menos mais um local/fabricante, entre os previamente declarados, responsável pela mesma atividade do excluído.

Documentos

1. Justificativa para exclusão.

2. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) dos locais propostos e aprovados.

1.6 Exclusão de local de fabricação de material de partida utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação anual

Condições

1. Deve haver pelo menos mais um local/fabricante, entre os previamente declarados, responsável pela mesma atividade do excluído.

Documentos

1. Justificativa para exclusão.

2. Lista atualizada (com razão social e endereço completos) dos locais de fabricação do material de partida propostos e aprovados.

1.7 Mudança no código de produto ou número de referência do IFA ou de qualquer matéria-prima utilizada em sua fabricação	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1	Notificação anual

Condições

1. A alteração não está relacionada à qualidade do IFA ou da matéria-prima.

Documentos

1. Código ou número de referência aprovado e proposto.

2 - Mudanças de Qualidade

2.1 Mudança do fabricante do material de partida utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. O fabricante do material de partida proposto é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2. O fabricante do material de partida proposto não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Menor
3. O fabricante do material de partida proposto utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação diversas e que têm impacto na especificação do material de partida.		1, 3, 4	Menor
4. O fabricante proposto do material de partida utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação diversas e que têm impacto na especificação do IFA.			Maior (*)

Condições

1. A especificação do material de partida é idêntica à aprovada.

2. O IFA não é estéril.

Documentos

1. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação do IFA não foi alterada.

2. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação e métodos analíticos do material de partida permanecem os mesmos. Se o fabricante do material de partida proposto adota uma rota de síntese diversa da aprovada, o diagrama da rota de síntese do fabricante proposto deve ser apresentado.

3. Lista (com razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação do material de partida aprovados e propostos.

4. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado com o material de partida dos fabricantes aprovado e proposto.

*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.

2.2 Mudança do fabricante de intermediário	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. O fabricante de intermediário proposto é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	Notificação imediata
2. O fabricante de intermediário proposto não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	Menor
3. O fabricante de intermediário proposto utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes e que possivelmente afetam a especificação (perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo) do IFA (ex. mudança na estratégia sintética, introdução de novos reagentes, solventes ou matérias-primas na rota de síntese).	3		Maior (*)

Condições

1. A especificação e a rota de síntese (incluindo controles em processo, métodos de análise de todas as matérias-primas) do intermediário são idênticas às aprovadas.

2. O IFA não é estéril.

3. Quando uma rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes são utilizadas, a mudança só é permitida para substituição do fabricante. A inclusão de um processo alternativo em um dossiê com rota de síntese diversa (ou seja, intermediários distintos, ainda que se mantenha o perfil de impurezas do IFA), deve constituir novo DIFA.

Documentos

1. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação do IFA não foi alterada.

2. Declaração do detentor do DIFA de que a rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), a especificação e métodos analíticos do intermediário não foram alterados.

3. Lista (razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação aprovados e propostos.

4. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado com o intermediário dos fabricantes aprovado e proposto.

5. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

Informação sobre os fornecedores e especificação dos materiais de partida do fabricante de intermediário proposto.

*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.

2.3 Mudança do fabricante do IFA (incluindo unidades de controle de qualidade)	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. O fabricante do IFA proposto (local/unidade) é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2. O fabricante do IFA proposto (local/unidade) não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Menor
3. Inclusão ou substituição de local de controle de qualidade do IFA.	2, 3	1	Notificação imediata
4. Inclusão ou substituição de local de esterilização utilizando um método de esterilização padrão (previsto nas farmacopeias reconhecidas pela ANVISA).	1	1, 2, 5	Menor
5. Inclusão de local adicional de micronização.	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	Notificação imediata

Condições

1. A especificação (incluindo controles em processo e métodos analíticos de todas as matérias-primas), processo de fabricação (incluindo tamanho de lote) e rota de síntese detalhada são idênticos aos aprovados.

2. O IFA não é estéril.

3. A transferência de métodos foi concluída de forma satisfatória.

4. A especificação de distribuição do tamanho de partículas e respectivo método são os mesmos que já constam na CADIFA.

5. Já há um local de micronização aprovado e que consta na CADIFA.

Documentos

1. Lista (razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação aprovados e propostos.

2. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado nos locais aprovado e proposto.

3. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o local de fabricação proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

Informação sobre os fornecedores e especificação dos materiais de partida do fabricante proposto.

4. Declaração do detentor do DIFA de que a rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), a especificação e métodos analíticos do IFA não foram alterados.

5. Declarações de que a esterilização é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o local de esterilização proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

2.4 Mudança do processo de fabricação de intermediário ou do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. Mudança menor do processo de fabricação de intermediário ou do IFA que não possam impactar a qualidade, segurança ou estratégia do controle do IFA.	1, 2	1, 2, 3	Notificação anual
2. Quaisquer outras alterações menores do processo de fabricação do intermediário ou do IFA (ex. introdução do procedimento de recuperação; adição de solvente em etapa sintética que não a purificação final e quando o solvente já é utilizado em outra etapa do processo; mudanças no processo que resultem em novo grau de qualidade do IFA, incluindo micronização; alteração de matéria-prima com risco de transmissão de encefalopatia espongiforme transmissível para matéria-prima de procedência vegetal, sintética ou sem risco).		1, 2, 4, 5, 6	Menor
3. Substituição do processo de fabricação com mudanças substanciais que possam afetar o perfil de impurezas quantitativo e qualitativo; inclusão de processo sem isolamento de intermediários; introdução de nova tecnologia (ex. química de fluxo contínuo ou fabricação contínua).	3		Maior (*)
4. Mudança nas etapas de esterilização de IFA estéril, incluindo tamanho de lote.			Maior (*)
5. Mudança relacionada à origem geográfica ou produção de IFA obtido de matéria-prima vegetal.			Maior (*)

Condições

1. Não há alteração das especificações do IFA e intermediários e não há alteração adversa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas do IFA.

2. Não há alteração da rota de síntese, ou seja, os intermediários são os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo (ex. ajustes não significativos de condições de operação; ajustes não significativos de equipamentos; inclusão de uma etapa de reprocesso, ou seja, repetição de etapa já aprovada; repetição de etapas de lavagem e purificação dentro de uma mesma etapa; alterações/melhorias de equipamento, exceto para IFA estéril). No caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, não há alteração da origem geográfica e do processo de fabricação.

3. Quando uma rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes são utilizadas, a mudança só é permitida para substituição do processo de fabricação. A inclusão de um processo alternativo em um dossiê com rota de síntese diversa (ou seja, intermediários distintos, ainda que se mantenha o perfil de impurezas do IFA), deve constituir novo DIFA.

Documentos

1. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado pelos processos aprovado e proposto.

2. Comparação direta entre os processos aprovado e proposto.

3. Declaração do detentor do DIFA de que não há alteração na especificação do IFA.

4. Especificação do detentor do DIFA para a matéria-prima do fornecedor proposto.

5. Se relevante, declaração do fabricante de que a matéria-prima é de procedência vegetal, sintética ou sem risco de transmissão de EET (especificando a procedência).

6. Se relevante, declaração do detentor do DIFA de que não há alteração no processo de fabricação do IFA e especificação do IFA.

*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.

2.5 Mudança no tamanho de lote de intermediário ou do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. Aumento em até dez vezes no tamanho de lote em relação ao tamanho inicialmente aprovado.	1, 2, 3, 4, 6, 7	1, 2, 3, 4	Notificação anual
2. Redução no tamanho de lote em até dez vezes.	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4	Notificação anual
3. Aumento de tamanho de lote em mais de dez vezes em relação ao tamanho de lote aprovado.		2, 3, 5	Menor

Condições

1. As alterações no processo de fabricação se restringem àquelas necessárias ao aumento ou redução de escala (ex. uso de equipamento de capacidade diferente).

2. Resultados de pelo menos dois lotes do tamanho proposto, demonstrando que cumprem com a especificação.

3. O IFA não é estéril.

4. A alteração não afeta a reprodutibilidade do processo de fabricação.

5. A alteração não deve ser resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou por problemas de estabilidade.

6. Não há alteração das especificações do IFA e de intermediários.

7. O tamanho de lote atualmente aprovado não foi aprovado por meio de notificação.

Documentos

1. Número dos lotes do tamanho proposto que foram testados.

2. Tamanho de lote aprovado e proposto.

3. Descrição atualizada e completa do processo de fabricação, especificando o tamanho de lote proposto.

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, e que não há alteração das especificações do IFA e de intermediários.

5. Análise de lotes (em forma de tabela) de pelo menos um lote dos tamanhos aprovado e proposto.

2.6 Mudança de testes e critérios de aceitação de controles em processo utilizados na fabricação do IFA ou de critério de aceitação de material de partida, reagente ou intermediário	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. Restrição de critério de aceitação de controle em processo utilizado na fabricação do IFA ou de critério de aceitação de material de partida, reagente ou intermediário.	1, 2, 3	1	Notificação anual
2. Inclusão de novo teste de controle em processo utilizado na fabricação do IFA ou de teste de material de partida, intermediário ou reagente.	1, 4, 5, 6	1, 2	Notificação anual
3. Inclusão de novo teste de controle em processo relacionado a parâmetro crítico.		1, 2	Maior
4. Exclusão de teste não relevante de controle em processo, material de partida, intermediário ou reagente.	1, 6	1, 3	Notificação anual
5. Ampliação de critério de aceitação de teste de controle em processo utilizado na fabricação do IFA ou de teste de material de partida, intermediário ou reagente que possa ter impacto significativo na qualidade do IFA.			Maior
6. Exclusão de teste de controle em processo utilizado na fabricação do IFA que possa ter impacto significativo na qualidade do IFA.			Maior
7. Mudança ou atualização menor de método.	2, 3, 5, 7	1, 2	Notificação anual
8. Mudança no critério de aceitação de impureza mutagênica no material de partida, intermediário ou reagente, de acordo com os princípios e critérios de aceitação do guia ICH M7.		1, 2, 4, 5	Menor
9. Mudança de método biológico, incluindo substituição ou inclusão.		1, 2	Menor

Condições

1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos na fabricação.

2. A alteração está compreendida dentro do intervalo do critério de aceitação atualmente aprovado.

3. Não há alteração do método (ex. mudança no comprimento ou temperatura da coluna, mas não no tipo de coluna) ou as alterações de método são menores.

4. Qualquer novo método não envolve metodologia não padrão ou metodologia padrão utilizada de forma alternativa.

5. O novo método não é biológico (excluem-se métodos microbiológicos farmacopeicos).

6. O parâmetro da especificação não está relacionado a nenhum parâmetro crítico, como teor, impurezas (exceto solvente não utilizado na fabricação do IFA); controles de impurezas mutagênicas; controles de impurezas elementares; impurezas não controladas em outras etapas do processo; quaisquer características físicas (tamanho de partícula, densidade ou densidade batida, identificação, água).

7. Estudos de validação foram realizados e demonstram que o novo método é pelo menos equivalente ao aprovado.

Documentos

1. Tabela comparativa entre os testes de controle em processo ou critério de aceitação de material de partida, intermediário ou reagente.

2. Descrição e validação de quaisquer métodos não compendiais, quando aplicável.

3. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA para os testes de controle em processo considerados não relevantes.

4. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA demonstrando que o parâmetro excluído ou ampliado está de acordo com os princípios e critério de aceitação do Guia ICH M7.

5. Análise de dois lotes de produção do IFA com todos os parâmetros da especificação.

2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Restrição de critério de aceitação do IFA.	1, 2, 3	1	Notificação imediata
2. Inclusão de teste do IFA.	1, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	Notificação imediata
3. Exclusão de teste do IFA não significativo (ex. parâmetro obsoleto).	1, 7	1, 4	Notificação anual
4. Exclusão de teste que possa ter impacto significativo na especificação do IFA.			Maior
5. Ampliação dos critérios de aceitação do IFA de acordo com compêndio já adotado ou Guias ICH.		1, 2, 3	Menor
6. Ampliação dos critérios de aceitação do IFA aprovados.			Maior
7. Mudança de critério de aceitação de impureza mutagênica na especificação do IFA de acordo com os princípios e critérios de aceitação do Guia ICH M7.		1, 3, 5	Menor
8. Inclusão ou revisão (não editorial) de um Sumário de Análise de Risco de impurezas elementares.	8	6	Menor
9. Inclusão de teste relacionado a novo grau de qualidade do IFA a ser incluído na CADIFA (ex. IFA micronizado).		1, 2, 3, 7, 8	Menor

Condições

1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos na fabricação.

2. A alteração está compreendida dentro do intervalo aprovado.

3. Não há alteração do método ou as alterações de método são menores.

4. O método proposto não envolve uma técnica nova, ainda não padronizada ou uma técnica padronizada utilizada de forma alternativa.

5. O novo método não é biológico (excluem-se métodos microbiológicos farmacopeicos).

6. A mudança não está relacionada à impureza mutagênica ou elementar. Qualquer nova impureza deve ser controlada com critério de aceitação apropriado.

7. O parâmetro da especificação não está relacionado a nenhum parâmetro crítico, como teor, impurezas (exceto solvente não utilizado na fabricação do IFA); quaisquer características físicas (tamanho de partícula, densidade ou densidade batida, identificação, água).

8. Não há alteração na rota de síntese do IFA.

Documentos

1. Tabela comparativa entre as especificações aprovada e proposta.

2. Descrição de novos métodos analíticos e dados de validação, se relevante.

3. Análise de dois lotes de produção do IFA com todos os parâmetros da especificação.

4. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA demonstrando que o teste não é significativo.

5. Justificativa/avaliação de risco do detentor do DIFA demonstrando que o parâmetro excluído ou ampliado está de acordo com os princípios e critérios de aceitação do Guia ICH M7.

6. Discussão de análise de risco e sumário para impurezas elementares.

7. Se novos locais estão envolvidos, lista (com razão social e endereço completos) de todos os locais aprovados e propostos. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o local proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).

8. Declaração do detentor do DIFA de que não há alteração na rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), procedimentos de controle de qualidade e especificação do IFA (com exceção da distribuição do tamanho de partículas).

2.8 Mudança de método analítico do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Mudança menor de método analítico do IFA.	1, 2, 3, 4	1, 2	Notificação imediata
2. Mudança de método biológico, incluindo substituição ou inclusão.		1, 2	Menor
3. Mudança de método decorrente de atualização de compêndio.	5	3	Notificação anual

Condições

1. Estudos de validação devem ser realizados e devem demonstrar que o novo método é pelo menos equivalente ao aprovado.

2. Não há alteração do critério de aceitação de impurezas totais; não há novas impurezas não qualificadas detectadas.

3. Não há alteração do método (ex. mudança no comprimento ou temperatura da coluna, mas não no tipo de coluna).

4. O novo método não é biológico (excluem-se métodos microbiológicos farmacopeicos).

5. A mudança decorre de atualização de compêndio já adotado.

Documentos

1. Descrição do método analítico e especificação revisados.

2. Resultados comparativos de validação ou, se justificável, resultados comparativos de análise demonstrando que o novo método é pelo menos equivalente ao aprovado.

3. Estudos complementares, se aplicável.

2.9 Alteração na embalagem primária do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Composição.	1, 2, 3	1, 2, 3	Notificação imediata
2. Composição para IFA estéreis.			Maior (*)
3. Composição para IFA líquido (não estéril).		1, 2, 4, 5	Menor

Condições

1. O material de embalagem proposto deve ser no mínimo equivalente ao aprovado em relação às propriedades relevantes.

2. Estudos de estabilidade iniciados de, no mínimo, dois lotes de escala piloto.

3. O IFA não é estéril ou líquido.

Documentos

1. Comparação entre a especificação do material de embalagem primária aprovado e proposto, se aplicável.

2. Dados apropriados em relação ao material de embalagem proposto, incluindo confirmação de que cumpre com os requisitos para embalagens e materiais que entrem em contato com alimentos.

3. Declaração do detentor do DIFA de que estudos de estabilidade foram iniciados (incluindo o número de lotes) e de que os dados de estabilidade mínimos estavam disponíveis e que os resultados eram satisfatórios no momento da implementação. Deve-se, ainda, declarar que os estudos serão finalizados e que resultados fora de especificação serão comunicados à ANVISA acompanhados de um plano de ação.

4. Quando aplicável, deve-se apresentar dados de que não há interação entre o IFA e o material de embalagem (ex. lixiviação de impurezas do material de embalagem para o IFA ou sorção do conteúdo pelo material de embalagem), incluindo informação de que o material de embalagem cumpre requisitos compendiais ou legislação aplicável para grau alimentício.

5. Relatórios de estabilidade de, no mínimo, dois lotes de, pelo menos, escala piloto. Deve-se incluir declaração de que os estudos serão finalizados e que resultados fora de especificação serão comunicados à ANVISA acompanhados de um plano de ação.

*A documentação deve incluir relatório de estabilidade comparativo entre a condição aprovada e proposta de, no mínimo, dois lotes de, pelo menos, escala piloto.

2.10 Alteração em parâmetros da especificação e/ou critérios de aceitação da embalagem primária do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
	1, 2, 3	1	Notificação anual

Condições

1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação do material de embalagem ou durante o armazenamento do IFA.

2. Não há alteração do método ou as alterações de método são menores.

3. Qualquer novo método não envolve metodologia não padrão ou metodologia padrão utilizada de forma alternativa.

Documentos

1. Tabela comparativa entre a especificação aprovada e a proposta.

2.11 Alteração na composição ou especificação da embalagem secundária do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. Composição.		1	Notificação imediata
2. Especificação.	1	1	Notificação anual

Condições

1. A composição do material de embalagem secundária do IFA permanece a mesma.

Documentos

1. Comparação entre a especificação ou composição aprovada e proposta.

2.12 Alteração no prazo de reteste ou nos cuidados de conservação do IFA	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. Redução do prazo de reteste aprovado.	1	1	Notificação imediata
2. Ampliação do prazo de reteste do IFA e/ou alteração nos cuidados de conservação do IFA.		2	Menor
3. Restrição dos cuidados de conservação.	1	1	Notificação imediata
4. Alteração de protocolo de estabilidade aprovado.	1, 2	3	Notificação imediata

Condições

1. A alteração não é resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação.

2. A alteração não representa ampliação de critérios de aceitação nos parâmetros testados, remoção de parâmetros indicativos de estabilidade e redução da frequência de testes.

Documentos

1. Justificativa para remoção ou redução do prazo de reteste ou para adoção de cuidados de conservação mais restritivos.

2. Dados atualizados de estudos de estabilidade de pelo menos dois lotes de escala piloto ou industrial.

3. Justificativa para as alterações propostas.

2.13 Introdução de um novo design space ou aplicação de um design space para o IFA, relacionado a:	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Uma operação unitária do processo do IFA, incluindo controles em processo e/ou testes ou métodos.		1, 2, 3	Maior
2. Testes ou métodos para materiais de partida, reagentes, intermediários ou IFA.		1, 2, 3	Maior

Documentos

1. O design space foi desenvolvido de acordo com os Guias ICH. Resultados de estudos de desenvolvimento de processo, produto e analítico (ex. interação de diferentes parâmetros que integram o design space) devem ser investigados, incluindo análise de risco e estudos multivariados, conforme apropriado. Deve-se demonstrar, onde relevante, um entendimento mecanístico sistemático de atributos materiais e dos parâmetros de processo com os atributos de qualidade críticos do IFA.

2. Descrição do design space em formato de tabela, incluindo as variáveis (atributos materiais e parâmetros de processo, conforme apropriado) e suas faixas propostas.

3. Atualização das Seções CTD pertinentes.

2.14 Inclusão de protocolo de gerenciamento de mudança relacionado ao IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1, 2, 3	Maior	

Documentos

1. Justificativa detalhada da mudança proposta.

2. Protocolo de gerenciamento de mudança relacionado ao IFA.

3. Atualização das Seções CTD pertinentes.

2.15 Exclusão de um protocolo de gerenciamento de mudança relacionado ao IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
	1	1, 2	Notificação imediata

Condições

1. A exclusão do protocolo de gerenciamento de mudança do IFA não é resultante de eventos inesperados ocorridos no processo de fabricação ou de resultados fora de especificação ocorridos durante a implementação da mudança descrita no protocolo e não implica alterações de informações já aprovadas no dossiê.

Documentos

1. Justificativa da exclusão proposta.

2. Atualização das Seções CTD pertinentes.

2.16 Alteração de um protocolo de gerenciamento de mudança	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. Alterações maiores do protocolo de gerenciamento de mudança.			Maior
2. Alterações menores do protocolo de gerenciamento de mudança que não afetam a estratégia de controle definida no protocolo.		1	Menor

Documentos

1. Declaração de que quaisquer mudanças estão compreendidas na faixa dos critérios de aceitação atualmente aprovados.

2.17 Implementação de mudanças previstas em protocolo de gerenciamento de mudança aprovado	**Condições**	**Documentos**	**Tipo de alteração**
1. A implementação não requer provas adicionais.	1	1, 2, 3	Notificação imediata
2. A implementação requer provas adicionais.		1, 2, 3, 4	Menor
Condições			
1. A mudança proposta foi realizada de acordo com o protocolo de gerenciamento de mudança aprovado.			
Documentos			
1. Referência ao protocolo de gerenciamento de mudança aprovado. 2. Declaração de que a mudança está de acordo com o protocolo de gerenciamento de mudança aprovado e que os resultados do estudo revelam que os critérios de aceitação previstos no protocolo foram cumpridos. 3. Atualização das Seções CTD pertinentes. 4. Resultados dos estudos realizados de acordo com o protocolo de gerenciamento de mudança aprovado.			

ANEXO III

CLASSIFICAÇÃO DOS DOCUMENTOS TÉCNICOS DO DIFA EM PARTE ABERTA E PARTE RESTRITA

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

(a) A parte aberta deve conter, no mínimo, diagrama da rota de síntese e descrição simplificada do processo de fabricação, desde a introdução do material de partida.

(b) A parte restrita deve conter todas as informações pertinentes ao processo de fabricação.

(c) Informações que também sejam relevantes para o solicitante do registro do medicamento.

(d) Informações relacionadas à descrição detalhada do processo de fabricação e não relevantes para o solicitante do registro do medicamento.

(e) Para IFA estéreis, quando não houver etapa de esterilização adicional no processo de fabricação do medicamento.

(f) Informações sobre impurezas potenciais que remetam à narrativa sequencial do processo de fabricação podem constar na parte restrita, desde que haja comprovação inequívoca de que não há necessidade de serem controladas no IFA.

(g) Informações referentes à narrativa sequencial do processo de fabricação, controle de matérias-primas e validação de processo podem constar na parte restrita.

PUB D.O.U., 01/04/2020 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.