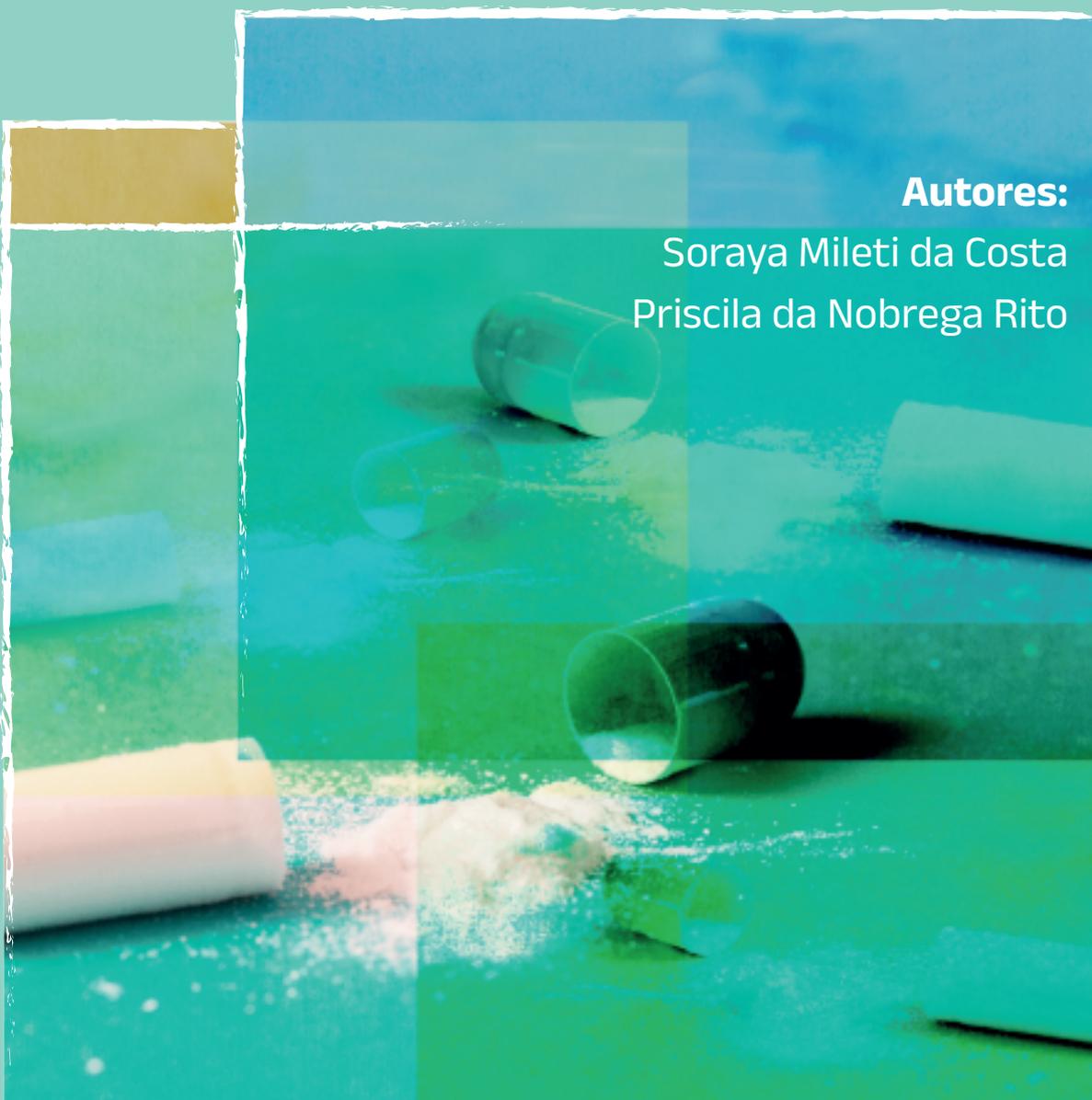


Manual para Internalização do Novo Marco Regulatório de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO)

Autores:

Soraya Mileti da Costa
Priscila da Nobrega Rito



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Presidente da República

Luiz Inácio Lula da Silva

Ministra da Saúde

Nísia Trindade Lima

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz

Mario Moreira

Diretor de Farmanguinhos

Jorge Souza Mendonça

Autores da publicação

Soraya Mileti da Costa e Priscila da Nobrega Rito

Projeto gráfico e diagramação

André Nogueira - Centro de Comunicação Social (Cecom)

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos / Farmanguinhos / FIOCRUZ

C838m Costa, Soraya Mileti da.

Manual para internalização do Novo Marco Regulatório de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) / Soraya Mileti da Costa ; Priscila da Nobrega Rito. - Rio de Janeiro: Farmanguinhos, 2023.

52 p. : il. color.

Versão 2 – Agosto/2023.

Inclui referências bibliográficas.

ISBN 978-65-980644-1-9.

1. Novo marco regulatório. 2. Insumo farmacêutico ativo. 3. Laboratório farmacêutico oficial. I. Priscila da Nobrega Rito. II. Título.

CDD 615.1

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CADIFA	Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
CBPF	Certificação de Boas Práticas de Fabricação
CTD	<i>Common Technical Document</i>
CEP	<i>Certificate of Suitability</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
DIFA	Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo
DMF	<i>Drug Master File</i>
ICH	<i>International Council on Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
LFO	Laboratório Farmacêutico Oficial
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPP	Revisão Periódica de Produto
SEI	Sistema Eletrônico de Informações

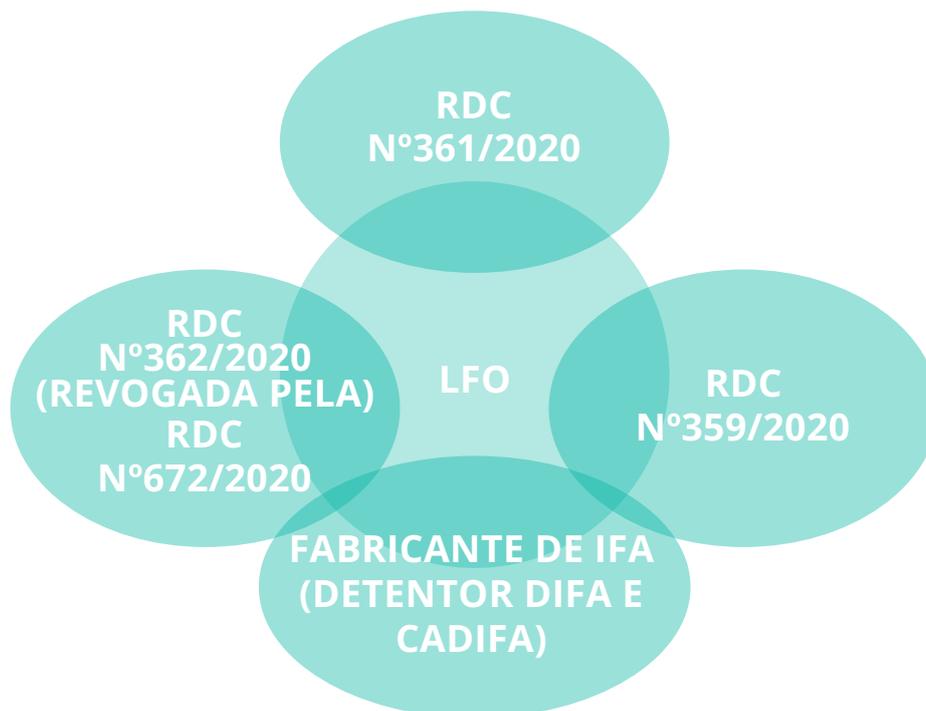
1 Escopo	05
2 Introdução	07
3 Definições	09
4 Seleção de empresas fabricantes IFA pelos LFO	10
4.1 Como introduzir o novo marco regulatório na fase de seleção?	10
5 Processo de qualificação de fornecedores	14
5.1 O que deve conter o Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)?	15
5.2 Como realizar avaliação técnica DIFA	19
5.3 Análise de Risco na qualificação de fornecedores	21
5.4 Auditorias de Qualidade na certificação de fornecedores	23
5.5 Fluxo da Adequação do fabricante do IFA antecedente à Petição de Registro	24
6 A previsão do novo marco regulatório nos acordos de qualidade	26
6.1 Quais ferramentas de suporte podem auxiliar no Controle de Mudanças?	26
7 Gerenciamento do ciclo de vida do DIFA com o controle de Mudanças	30
7.1 Como incorporar e registrar documentalmente os requisitos do ciclo de vida do DIFA?	30
7.1.1 Da instrução para mudanças do DIFA pelo detentor CADIFA	31
7.2 Monitoramento da implementação da mudança (fabricante IFA x fabricante medicamento)	32
8 Controle de compra do IFA de acordo com novo marco regulatório	34
9 Fluxo de implementação do DIFA e CADIFA no registro de produtos	35
9.1 Quais os procedimentos a serem observados pelo fabricante do IFA para submissão da CADIFA?	35
10 Certificado de Boas Práticas de Fabricação	38
11 Processo de registro de medicamentos	39
11.1 Da instrução da documentação do IFA no processo de registro de medicamentos	39
12 Processo de pós-registro de medicamentos	41
12.1 Da instrução da documentação do IFA no processo de pós-registro de medicamentos	41
13 Referências	43
14 Anexos	44
Anexo I - Modelo de termo de compromisso	44
Anexo II - Formulário de Cadastro	45
Anexo III - Lista de petições CADIFA	48
Anexo IV - Documentos de instrução CADIFA	51

Este documento deve ser compreendido no âmbito da implementação do novo marco regulatório de insumos farmacêuticos ativos (IFA) pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO), composto por três resoluções editadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

As três novas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) harmonizaram a regulação dos IFA sintéticos e semissintéticos utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares no país aos guias do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, o que evidencia a convergência dos requerimentos da Anvisa para IFA às melhores práticas regulatórias internacionais. O esquema 1 apresenta as resoluções que formam o novo marco regulatório, assim como suas interfaces com a indústria farmacêutica, o LFO, e o fabricante de IFA

Esquema 1 -

Resoluções do novo marco regulatório e suas interfaces de implementação



O presente manual aplica-se à introdução dos requisitos definidos nestas resoluções na rotina de atividades do LFO com alguma interface relacionada ao IFA

e /ou seu fabricante, abrangendo desde a concepção da chamada pública dos candidatos à fornecedores de IFA ou processo equivalente de seleção, transcorrendo o processo de qualificação de fornecedor, incorporação no sistema da qualidade, no registro dos medicamentos, culminando com a incorporação propriamente dita do IFA na programação de produção dos medicamentos para fins de destinação ao paciente.

Este manual considera a relevância da internalização sincronizada do novo marco regulatório, como uma forma de mitigar o comprometimento de sua implantação pelas diferentes áreas que compõem a estrutura técnica organizacional de um LFO¹, já que as ações estão interligadas e podem ser caracterizadas como pré-requisitos para outra área atuar, concluindo que somente haverá uma internalização efetiva, se esta repercutir em todas as áreas mapeadas com atividades com IFA e seus fabricantes dentro da estrutura organizacional.

É recomendável que o LFO observe a aplicação do novo marco regulatórios minimamente nas seguintes áreas responsáveis pelas seguintes atividades chave:

- chamada pública e seleção de candidatos à fornecedores;
- qualificação de fornecedores;
- controle de mudanças no sistema da qualidade;
- acordo de qualidade no sistema da qualidade;
- registro e pós-registro de medicamentos;
- processo de compras de IFA;
- programação de produção do medicamento.

¹ Dentro da estrutura técnica organizacional de um LFO, os organogramas setoriais podem diferir entre si, no entanto, os processos abordados neste manual estarão inseridos dentro do escopo de atividades técnicas de um LFO em geral, mesmo que sob responsabilidade de setores diferentes.

O manual de internalização do novo marco regulatório de IFA na rotina de atuação dos LFO, visa contemplar as especificidades do sistema de aquisição, incorporação e uso dos IFA por estes laboratórios, frente as novas demandas trazidas pelas resoluções que o compõem.

Os exemplos e recomendações da sua utilização proporcionam um material de consulta para os LFO nas decisões que envolvem a incorporação do novo marco regulatório em sua rotina de atuação como indústria farmacêutica.

A implementação dos requerimentos do novo marco regulatório perpassa diversas áreas dentro do LFO, de forma que sua efetiva implantação deve ser efetivamente alcançada se os procedimentos destas áreas estiverem alinhados intrasetorialmente e intersetorialmente, submetendo suas atividades à adoção do novo marco internamente e conforme demandado para os demais setores envolvidos neste processo de internalização.

Este documento não visa esgotar as possibilidades de adequação dos procedimentos setoriais de um LFO mediante a nova dinâmica de atuação com os fabricantes de fármacos. No entanto, aborda pontos essenciais a serem observados pelos setores e destaca ações específicas por áreas, visando consolidar internamente na estrutura de um LFO, os principais quesitos de impacto do marco regulatório de IFA em seus procedimentos.

O novo marco regulatório alterou a dinâmica de interação entre o fabricante do IFA, fabricante do medicamento e órgão regulador no Brasil e estabeleceu um novo canal administrativo diretamente com o fabricante do IFA, no que tange a análise da documentação do IFA, eximindo a indústria farmacêutica desta responsabilidade no dossiê do medicamento. Por outro lado, o novo marco delega à indústria farmacêutica maior necessidade de monitoramento e controle sistêmico sobre o fabricante do fármaco e o IFA objeto de fornecimento a cada aquisição. O novo marco também estabeleceu critérios para a certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para fabricantes internacionais de IFA e o programa de inspeção para esses estabelecimentos. Seguem no esquema 2 as novas normativas e o conteúdo abordado por cada uma delas:

Esquema 2 – Resoluções do novo marco regulatório de IFA



RDC nº 361 / 2020

- Atualiza regulamento de registro de medicamentos sintéticos: novos, genéricos e similares (RDC nº 200/2017)
- Atualiza critérios de pós-registro de medicamentos relacionados ao IFA



RDC nº 359 / 2020

- Estabelece Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)
- Ciclo de vida do DIFA e mudanças no DIFA
- Cria vínculo direto entre fabricante do IFA e Anvisa



RDC nº 672 / 2022 (revogou a RDC nº 362/2020)

- Institui Programa de Inspeção em empresas internacionais fabricantes de IFA
- Estabelece critérios de risco para concessão da Certificação de Boas Práticas de Fabricação do fabricante do IFA a pedido do fabricante do medicamento.

As novas resoluções entraram em vigor em agosto de 2020, quando se iniciou um período de transitoriedade, no qual os fabricantes de IFA e detentores do registro de medicamento poderão optar por submeter suas petições de pós-registro de acordo com os critérios que antecederam a CADIFA. O período de transição encerra-se em agosto de 2023, quando os critérios do novo marco regulatório já deverão estar integralmente internalizados tanto pelo fabricante do IFA quanto pelo fabricante do medicamento.

Cabe ressaltar que o novo marco prevê um conhecimento e acompanhamento minucioso do LFO para as alterações que venham ocorrer no DIFA pelo fabricante do fármaco, o que impacta diretamente na conformidade das especificações do IFA que será fornecido ao LFO, uma vez que vários tipos de alterações no DIFA são classificadas como alterações passíveis de submissão junto à Anvisa, seja com necessidade de anuência prévia ou não para implementação e podem se estender ao fabricante do Medicamento ou somente ao fabricante do IFA exclusivamente.

As definições estão baseadas nos conceitos trazidos pelas resoluções RDC nº359/2020, RDC nº 361/2020 e RDC nº 672/2022, importantes à compreensão do novo marco regulatório:

- **Fabricante de insumos farmacêuticos ativos:** todos os estabelecimentos envolvidos na fabricação de IFA desde a introdução do material de partida;
- **Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA):** instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA a esta resolução;
- **Detentor da CADIFA:** detentor do DIFA após concessão da CADIFA;
- **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;
- **Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA):** conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um Insumo Farmacêutico Ativo;
- **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;
- **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 pós- registro de medicamento;
- **Relatório conclusivo:** relatório que descreva claramente a situação da empresa quanto ao cumprimento das BPF, de acordo com as normas referenciadas no escopo do relatório.



Os LFO, na condição de laboratórios públicos, devem obedecer aos procedimentos específicos de aquisição de insumos em geral, incluindo os IFA, regida pela lei nº14.133/2021, e ainda, devem cumprir etapas pré-estabelecidas até a concretização de uma padronização de IFA para um processo de aquisição sistemático.

4.1 - Como introduzir o novo marco regulatório na fase de seleção?

Seja qual for o sistema de credenciamento das empresas candidatas à fornecedoras de IFA, é importante estabelecer um Termo de Compromisso formalizado, atestando que o fabricante do IFA está disposto e se compromete a solicitar a CADIFA junto à autoridade sanitária brasileira, independentemente de seu país de origem, assim como a cumprir as determinações da legislação brasileira, a RDC nº 359/2020, sobre as disposições de alterações no DIFA e os impactos destas alterações no medicamento em que tal IFA é empregado.

Desta forma, é proposto que dentro do procedimento de seleção de empresas candidatas à fornecedores de IFA para o LFO, seja inserido o Termo de Compromisso, configurando um pré-requisito ao prosseguimento das etapas subsequentes. O modelo de termo de compromisso encontra-se no Anexo I.

O Termo de Compromisso dará ciência aos candidatos sobre os novos termos sobre a relação do fabricante do IFA com a autoridade sanitária do Brasil e com o próprio LFO e remeterá novas exigências técnicas à luz das disposições do novo marco regulatório, delimitando a participação para as próximas etapas de somente candidatos dispostos e cientes de seus compromissos a partir das exigências trazidas pela RDC nº 359/2020, que institui o DIFA e a CADIFA.

A chamada pública antecede a padronização de IFA e tem por objetivo, selecionar, analisar IFA disponíveis no mercado nacional e internacional de

empresas que se interessam em participar do chamamento. Tais IFA são destinados ao desenvolvimento de medicamentos ou introdução de novos IFA nos medicamentos já registrados e produzidos pelo LFO.

Os insumos padronizados são elegíveis à aquisição pelo LFO, seja pelos processos licitatórios ou outros mecanismos inerentes às características de uma instituição pública.

Dentre as condições para participação da chamada pública e/ou outro procedimento de análise de pessoas jurídicas que se dediquem ao fornecimento ou fabricação de matérias-primas farmacêuticas, recomenda-se nesta etapa, a verificação dos requisitos preliminares de adesão ao novo marco regulatório, adicionalmente ao Termo de Compromisso.

Os LFO podem optar por inserir a verificação preliminar em etapa posterior, quando os IFA que atenderam ao chamamento já estiverem selecionados por análise laboratorial das amostras dos insumos. No entanto, deve ser inserida como parte do processo de padronização ou seleção, ou seja, antes da definição da escolha.

A verificação preliminar pode compreender um questionário ao fabricante do IFA, contendo perguntas objetivas pretendidas ao entendimento do grau de conhecimento e adesão destes laboratórios ao novo marco regulatório.

O quadro 1 apresenta um modelo de questionário com perguntas direcionadas à área técnica/qualidade do fabricante do IFA, com o objetivo de mapear o estágio de conformidade ou viabilidade de conformidade que estas empresas apresentam. Tal questionário não visa ser um documento de cunho excludente, mas um subsídio para uma análise de risco aprofundada na qualificação deste fornecedor.

Somado aos subsídios fornecidos pelo questionário como suporte à avaliação de risco, os mesmos podem retratar o estágio de conformidade ao novo marco regulatório que determinado fabricante de fármaco se encontra, assim como a viabilidade ou não de sua adequação aos critérios impostos por este marco.

Questionário - Verificação da adesão do fabricante do IFA ao novo marco regulatório

- A empresa fornece este IFA para outras empresas farmacêuticas no Brasil?
- O fabricante tem ciência das legislações brasileiras que compõem o novo marco regulatório?
- A empresa fabricante/detentor DIFA possui CADIFA para este IFA e/ou outro IFA?
- Caso não tenha CADIFA, a empresa está cadastrada na Anvisa (se internacional) ou regularizada (se nacional)?
- A empresa possui CBPF emitido pela Anvisa para este IFA?
- A empresa possui CBPF emitido por alguma autoridade pertencente ao PICs?
- O DIFA está em conformidade com a RDC nº359/2020?
- A empresa possui CBPF emitido pela Anvisa para este IFA?
- A empresa internacional possui representação técnica no Brasil (subsidiária ou empresa representante)?

Quadro 1 – Modelo de Questionário Exploratório de Verificação

Em complementação ao questionário e a título de dicas úteis, a solicitação dos seguintes documentos, tem caráter desejável, por serem importantes a uma avaliação mais consistente das respostas apresentadas na seleção de fornecedor:

Dicas úteis para seleção de fornecedor IFA

Lista de documentos

- Comprovante do cadastro da empresa internacional na Anvisa;
- Cópia da CADIFA;
- Cópia do certificado de boas práticas de fabricação emitido por autoridade como a Anvisa ou pertencente ao *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)* (em língua inglesa ou espanhol ou tradução para estas línguas).
- Cópia dos documentos sanitários do representante legal no Brasil (se houver).

Tais documentos constituem evidências da regularização de determinado fabricante de fármaco à autoridade sanitária brasileira, e seus requisitos e sua ausência indicam o quanto este fornecedor deve percorrer em termos de tempo e adequação até o estágio necessário para se tornar um fornecedor apto perante à Anvisa e empresas reguladas por esta autoridade.



O procedimento operacional de qualificação de fornecedores de IFA deve prever os novos requisitos delegados aos fabricantes de fármacos com a vigência do novo marco regulatório de IFA.

Tais procedimentos aplicados nas diversas etapas que compõem todo o processo de qualificação de fornecedores de IFA são essenciais para a segurança da seleção, qualificação e certificação de empresas fabricantes de fármaco aderentes às determinações impostas pela legislação sanitária brasileira. Garantindo a manutenção do atendimento deste fornecedor aos requisitos sanitários, sem prejuízo do fornecimento dos referidos IFA, indispensáveis à fabricação dos medicamentos.

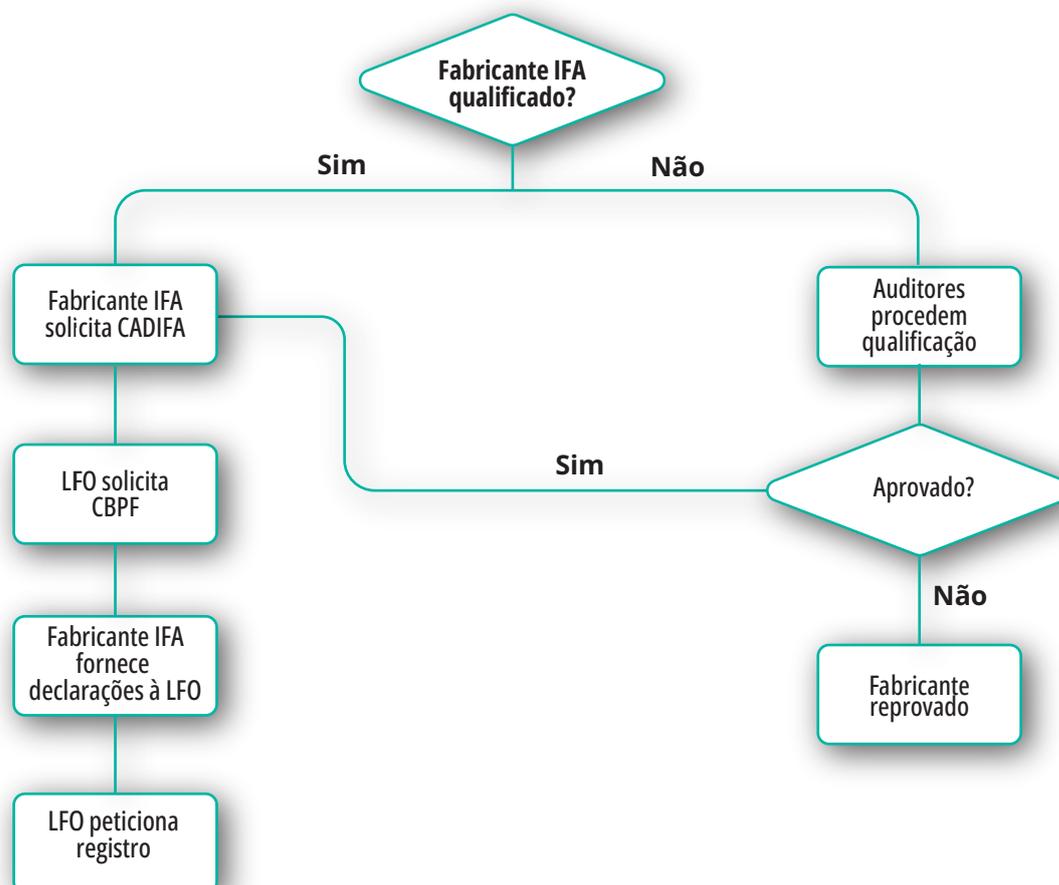
Neste sentido, é recomendável, no início da qualificação, diante da seleção dos fornecedores, que em primeira instância sejam selecionados os fornecedores com CADIFA, seguidos dos fornecedores com probabilidade em obter a CADIFA. A probabilidade será evidenciada por meio do Termo de Compromisso, resposta ao questionário e envio de documentos complementares.

Em paralelo, acrescenta-se à primeira instância a certificação de BPF emitida pela Anvisa. Em segunda instância, aqueles com aprovação do cumprimento das boas práticas de fabricação chancelada por autoridade pertencente ao PIC/S e aprovação por auditoria realizada pelo LFO ou empresa contratada por este.

O esquema 3 sintetiza as principais etapas a serem percorridas na qualificação de fornecedor dentro do contexto de atuação de um laboratório farmacêutico.



Esquema 3 – Principais etapas na qualificação de fornecedor



5.1 - O que deve conter o Dossiê do Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)

O DIFA deve conter versão e índice e ter os documentos organizados na ordem em que são descritos no Capítulo III (Documentos Administrativos) e Capítulo IV (Documentos da Qualidade) descritos na Resolução RDC nº 359/2020.

Segundo a RDC nº 359/2020, o DIFA deve conter os seguintes **documentos administrativos**:

Capítulo III (Documentos administrativos)

- 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
- 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

As seções da documentação da 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 emitido pela Anvisa e aos guias ICH correspondentes, devendo conter os seguintes **documentos técnicos**:

Capítulo IV (Documentos técnicos)

Informações gerais (3.2.S.1.1 a 3.2.S.1.3); fabricação (3.2.S.2.1 a 3.2.S.2.6); caracterização (3.2.S.3.1 a 3.2.S.3.2); controle de qualidade (3.2.S.4.1 a 3.2.S.4.5) e materiais e substâncias químicas de referência (3.2.S.5); embalagem (3.2.S.6) e estabilidade (3.2.S.7)

- Guias ICH a serem observados: ICH Q1A; ICH Q1B; ICH Q1D; ICH Q1E; ICH Q2(R1); ICH Q3A(R2); ICH Q3C(R6); ICH Q3D(R1); ICH Q6A; ICH Q11 e ICH M7.

Após a concessão da CADIFA como parte do gerenciamento do ciclo de vida do DIFA, o detentor deve submeter a **petição de mudança** na Anvisa, caso haja necessidade, conforme o enquadramento das condições e acompanhada da documentação comprobatória descrita no Anexo II da Resolução – RDC nº 359/2020. A petição da mudança deve ser vinculada ao número de referência (número do processo) do DIFA.

Os códigos das mudanças estão dispostos na lista de petições relacionadas a CADIFA (Anexo II). A manutenção do ciclo de vida do DIFA é condição primária para a manutenção da validade da CADIFA. **A CADIFA NÃO POSSUI PROCEDIMENTO DE RENOVAÇÃO.**

As mudanças do DIFA podem ser classificadas em:

- de notificação anual;
- de notificação imediata;
- menor;
- maior.

Após a aprovação da mudança, a Anvisa emitirá a CADIFA revisada nos seguintes casos:

- mudanças de notificação e menor que alterarem o conteúdo da CADIFA;
- mudança maior, independente da alteração do conteúdo da CADIFA.

A implementação das mudanças do DIFA previstas na RDC nº 359/2020 podem requerer ou não anuência prévia da Anvisa, conforme quadro 2 abaixo:

Tipo de Mudança	Tipo de Implementação
Notificação anual	Implementação imediata
Notificação imediata	Implementação imediata
Menor	Após deferimento*
Menor por exclusão	Após deferimento*
Maior	Após deferimento**

*Ou após 60 dias sem manifestação da Anvisa

**Ou após 180 dias sem manifestação da Anvisa

Fonte: RDC nº 359/2020

De acordo com a classificação da mudança comunicada, esta poderá ter impacto regulatório, demandando pós-registro do medicamento de acordo com as disposições da Resolução RDC nº 361/2020.

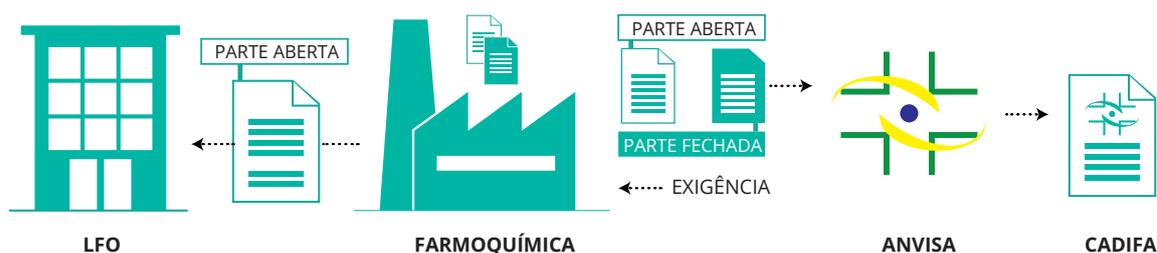
Observações importantes

- As mudanças do DIFA não previstas no Anexo II devem ser classificadas como menores;
- O detentor do DIFA deve informar o solicitante ou detentor de registro de medicamento das mudanças sujeitas ou não a aprovação regulatória, conforme requerido pelas boas práticas de fabricação e acordos de qualidade;
- As mudanças com impacto regulatório no processo de registro do medicamento devem obedecer aos prazos de aprovação para o medicamento, para fins de fornecimento de IFA ao fabricante do medicamento.

O gerenciamento das mudanças pelo LFO deve ser tratado em setor específico dentro da área da qualidade com competência para tal, o qual acompanhará as atividades de mudanças do fabricante de fármaco, segundo cláusulas determinadas no acordo de qualidade, e providenciará a abertura do controle de mudanças interno para avaliação do impacto, quando for aplicável.

O fluxo de interação entre o LFO, o fabricante do fármaco e a Anvisa tem início desde o processo de emissão da CADIFA e do registro ou pós-registro do medicamento condizente a este, seguindo por todo o ciclo de vida do DIFA e do medicamento. A figura 1, extraída do manual CADIFA, foi editada pela Anvisa e esquematiza esta interação por estes três entes: indústria farmacêutica, indústria farmoquímica e autoridade sanitária brasileira.

Figura 1 – Fluxo interativo do DIFA entre Anvisa, LFO e fabricante IFA

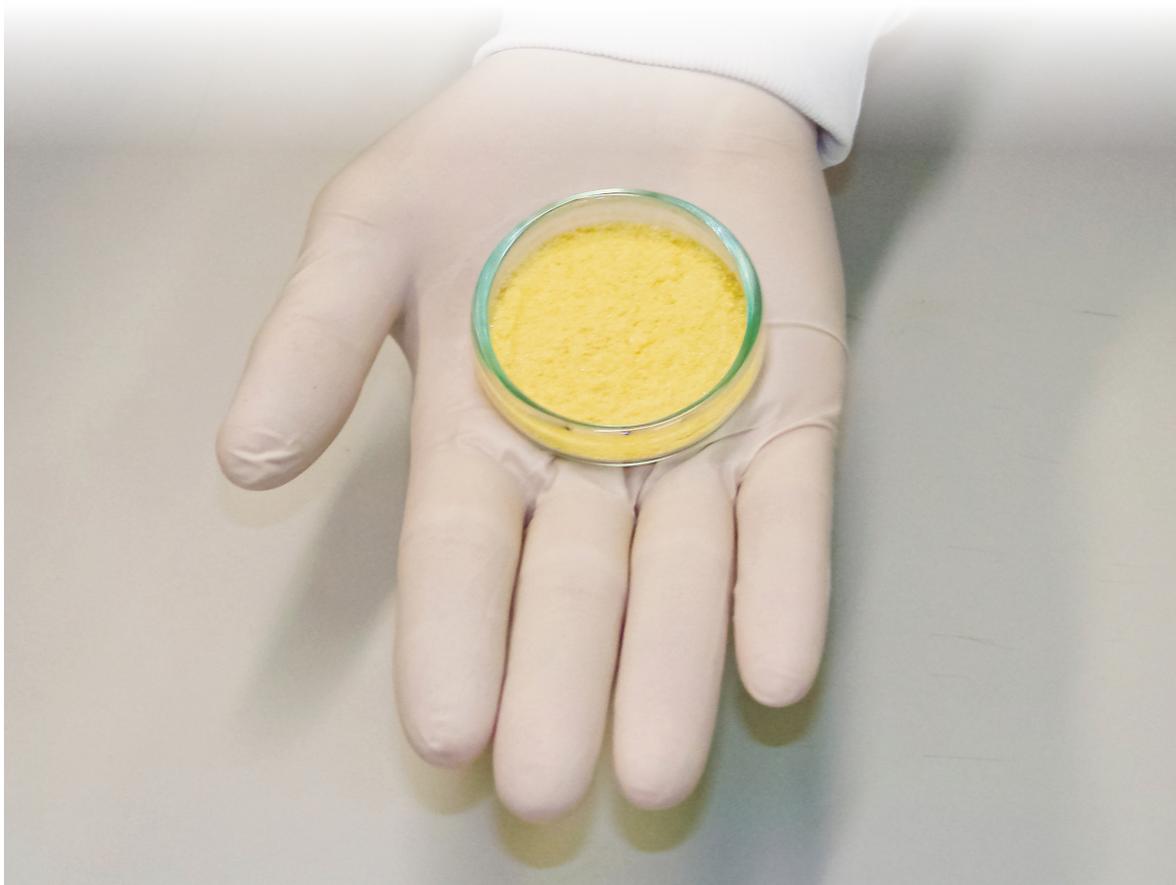




Fonte: Manual CADIFA editado pela Anvisa.

5.2 - Como realizar avaliação técnica DIFA

O *checklist* para avaliação do DIFA está baseado no módulo de qualidade do IFA (3.2.S) do Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD). O quadro 3 serve de base para área de qualidade do LFO avaliar se o DIFA apresentado atende a todos os documentos exigidos para submissão no Brasil junto à Anvisa.



Quadro3 – Checklist para avaliação da composição do DIFA

Seção CTD			Parte aberta	Parte restrita
Informações gerais	3.2.S.1.1	Nomenclatura	x	
	3.2.S.1.2	Estrutura	x	
	3.2.S.1.3	Propriedades gerais	x	
Fabricação	3.2.S.2.1	Fabricante(s)	x	
	3.2.S.2.2	Descrição do processo de fabricação do IFA e dos controles de processos	(a)	(b)
	3.2.S.2.3	Controle de matérias-primas		x
	3.2.S.2.4	Controle de etapas críticas e intermediários	(c)	(d)
	3.2.S.2.5	Validação de processo	(e)	x
	3.2.S.2.6	Desenvolvimento do processo de fabricação		x
Caracterização	3.2.S.3.1	Elucidação da estrutura e outras características	x	
	3.2.S.3.1	Impurezas	x	(f)
Controle de Qualidade	3.2.S.4.1	Especificação	x	
	3.2.S.4.2	Métodos analíticos	x	
	3.2.S.4.3	Validação de métodos analíticos	x	
	3.2.S.4.4	Análise de lotes	x	
	3.2.S.4.5	Justificativa de especificação	x	(g)
Materiais e substâncias químicas de referência	3.2.S.5		x	
Embalagem	3.2.S.6		x	
Estabilidade	3.2.S.7.1	Sumário de estabilidade	x	
	3.2.S.7.2	Protocolos e comprometimentos pós-submissão	x	
	3.2.S.7.3	Dados e relatórios de estabilidade	x	

(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.

5.3 - Análise de Risco na qualificação de fornecedores

O gerenciamento de riscos é uma das práticas mais recentes internalizadas nos requerimentos regulatórios internacionais relacionados à qualidade de medicamentos, tal como o ICH Q9 - Quality Risk Management. Dada a relevância da abordagem formal da gestão de riscos, inserida no sistema de gestão da qualidade de uma indústria farmacêutica, muitos países, dentre eles o Brasil, editaram com base nos guias internacionais, requerimentos específicos destinados ao uso da análise de riscos como parte de atividades relacionadas a fabricação e ao registro de produtos farmacêuticos, tais como validação e alterações pós-registro.

A RDC nº 672/2022 estabelece condições para o cumprimento das boas práticas de fabricação, as quais são contempladas pela autoridade sanitária do Brasil, considerando resultados das autoridades internacionais e auditorias pelas empresas fabricantes dos medicamentos, assim como as não-conformidades relatadas em relatórios de inspeção e as suas ações corretivas realizadas.

Adicionalmente, é estimulado que seja realizada a análise de risco e seja determinada uma escala de pontuação para o critério “Regularização do Fabricante de Fármaco na Anvisa”, atribuindo o escalonamento: alto, médio e baixo risco, conforme os seguintes status dos fabricantes de fármaco:

- **Alto Risco:** os fabricantes de fármaco sem CADIFA e sem CBPF ou resultado satisfatório de auditoria.
- **Médio Risco:** os fabricantes de fármaco sem CADIFA e com estrutura Regulatória no Brasil (subsidiária ou representante) com CBPF emitida por autoridade sanitária do país de origem e resultado satisfatório de auditoria realizada pelo fabricante do medicamento ou empresa de auditoria.
- **Baixo Risco:** os fabricantes de fármaco com CADIFA e com CPBF emitida pela Anvisa ou autoridade do PIC/S.

Considerando que os procedimentos trazidos pelo novo marco regulatório são exclusivos do Brasil e das normativas próprias editadas pela autoridade sanitária brasileira, pondera-se que a facilidade de adesão e cumprimento ao novo marco esteja diretamente relacionada ao grau de atuação deste fabricante junto às empresas brasileiras, seja por meio de operações com vários IFA simultaneamente, ou fornecendo para uma gama variada de clientes no Brasil.

Por esta razão, é importante aplicar nesta análise de risco o critério “Atuação do Fabricante de Fármaco no Mercado brasileiro”, atribuindo o seguinte escalonamento de risco para as empresas que já fornecem o IFA em questão para o Brasil.

- **Alto Risco:** as empresas que não iniciaram nenhuma operação de fornecimento de IFA para o Brasil.
- **Médio Risco:** as empresas que não fornecem o IFA em questão, mas fornecem outros IFA para o Brasil.
- **Baixo Risco:** as empresas que já fornecem o IFA em questão para o Brasil.

Cabe salientar que o cerne do processo de aprovação de um fabricante do IFA pela Anvisa está na conformidade do DIFA, uma vez que o resultado favorável da avaliação deste documento que ensejará a emissão da CADIFA para o IFA correspondente, permitirá por conseguinte, sua introdução nos medicamentos sujeitos ao registro e pós-registro perante a agência regulatória brasileira.

Neste contexto, considerações preliminares sobre o DIFA e considerações preliminares sobre o conteúdo do DIFA tem grande repercussão no escopo de uma qualificação de fornecedores e podem ser elencadas na análise de risco.

Para tanto, o critério “Adequação do DIFA” às disposições da Resolução RDC nº 359/2020, na preparação e organização para submissão deste documento na solicitação de CADIFA, pode prever os seguintes riscos:

- **Alto Risco:** para empresas com DIFA não conforme ao módulo qualidade (3.2.S).
- **Médio Risco:** para as empresas que possuem as informações solicitadas no módulo 3, mas não possuem o módulo em formato CTD (ICH m4Q(R1)).
- **Baixo Risco:** para as empresas que possuem o módulo 3 em conformidade com os critérios da RDC nº 359/2020, ICH M4Q(R1) e atendendo o formato CTD.

O quadro 4 compila os critérios sugeridos neste item 5.2 para a análise de risco e sua respectiva classificação de risco dos fabricantes de IFA sujeitos ao processo de qualificação de fornecedor.

Quadro4 – Critérios de risco à luz do novo marco regulatório IFA

	“Regularização Anvisa”	“Atuação Mercado Brasileiro”	“Adequação DIFA”
Alto Risco	Fabricantes de fármaco sem CADIFA e sem CBPF ou resultado satisfatório de auditoria	Empresas que não iniciaram nenhuma operação de fornecimento de IFA para o Brasil	Empresas com DIFA não conforme ao módulo qualidade (3.2.S)
Médio Risco	Fabricantes de fármaco sem CADIFA e com estrutura regulatória no Brasil (subsidiária ou representante) e com CBPF ou resultado satisfatório de auditoria	Empresas que não fornecem o IFA em questão, mas fornecem outros IFA para o Brasil	Empresas que possuem as informações solicitadas no módulo 3, mas não possuem o módulo em formato CTD (ICH m4Q(R1))
Baixo Risco	Fabricantes de fármaco com CADIFA e com CBPF emitida pela Anvisa ou autoridade do PICs	Empresas que já fornecem o IFA em questão para o Brasil	Empresas que possuem o módulo 3 (3.2.S) da RDC nº 359/2020, ICH M4Q(R1) e formato CTD

5.4 - Auditorias de qualidade na certificação de fornecedores

As auditorias de qualidade “in loco” são essenciais na verificação da eficiência e eficácia do sistema de qualidade implementado e do cumprimento das boas práticas de fabricação.

Dentro do escopo do programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de IFA instituído pela Anvisa, e ainda, por meio da instituição da CADIFA, torna-se estratégico o programa de auditorias presenciais por equipe de auditores do LFO, uma vez que a auditoria “in loco” atende recomendação da própria área de inspeção da Anvisa para os fabricantes do medicamento.

Adicionalmente e não menos relevante, permite o estreitamento da parceria, de forma a otimizar o alcance dos alinhamentos e compreensão aos critérios de qualidade exigidos pela Anvisa, constituindo-se uma relação imprescindível à mitigação dos riscos de não cumprimento aos impactos regulatórios decorrentes do ciclo de vida do IFA.

No que tange aos fabricantes internacionais em especial, o canal de relacionamento, interação, troca de informações e de conhecimento e suporte técnico, abertos por intermédio do programa de auditoria presencial, constitui-se uma ferramenta diferenciada no tocante ao atendimento do novo marco regulatório, ao ciclo de vida do medicamento, que também está atrelado à correta manutenção da CADIFA

A análise de risco não se restringe às etapas de seleção e qualificação, esta ferramenta deve acompanhar e estar inserida em etapas cruciais que se seguem, como a concepção e aplicação do acordo de qualidade e já no ciclo de vida do IFA e do medicamento, a abertura, acompanhamento e aprovação dos controles de mudanças.

5.5 - Fluxo de adequação do fabricante do IFA e medicamento antecedente à petição de registro

Posteriormente ao processo de qualificação de fornecedor, tanto os fabricantes de IFA quanto os fabricantes de medicamentos estarão aptos a prosseguir com as seguintes etapas rumo a obtenção de CADIFA e registro sanitário de medicamento.

O esquema 4 resume o fluxo de etapas antecedentes à petição de registro demandadas com a vigência do novo marco regulatório.

Esquema 4 – Fluxo de etapas antecedentes à petição de registro



*A submissão de documentos nos petições relacionados a CADIFA utilizarão o petição eletrônico. O sistema Solicita deve ser utilizado para recebimento e leitura de documentos provenientes da Anvisa e protocolo de cumprimento de exigência. Para tal, está disponível o Manual CADIFA, editado pela Anvisa, e direcionado ao fabricante do IFA.

**Os documentos confidenciais do fabricante do IFA, tais como RPP e parte fechada do “Drug Master File” podem ser enviados diretamente à Anvisa pelo fabricante do fármaco.

***É facultada a adoção do fluxo acima para as petições pós-registro, cujo lote tenha sido fabricado antes de 01/02/2022 e a petição seja protocolada antes de 01/08/2023. Este período de transição não se aplica aos IFAs registrados pela RDC nº 57/2009, os quais estão contemplados no parágrafo único do Art. 8 da RDC nº 361/2020.



O fornecedor de IFA qualificado deve obedecer aos requisitos estabelecidos à manutenção de sua condição de certificação como fornecedor de IFA, como a observância às disposições do acordo de qualidade, principalmente no que se refere aos compromissos de comunicação das mudanças, suas notificações e submissão junto à Anvisa, assim como suas implementações devem ser monitoradas nas avaliações periódicas visando a garantia de seu status de fornecedor qualificado ou certificado.

6.1 - Quais ferramentas de suporte podem auxiliar no controle de mudanças?

De forma a auxiliar estes processos de mudanças e seus devidos desdobramentos, as seguintes atividades de controle e monitoramento podem ser utilizadas:

Planilha de Ciclo de vida do IFA

- Pode ser elaborada e alimentada pela área de assuntos regulatórios.
- Ferramenta de controle e suporte à área da garantia da qualidade.

Histórico do Ciclo de vida do IFA

- Compilado da linha do tempo de todas as alterações no DIFA, datas de suas implementações e seus impactos no DIFA.
- Descrição dos impactos das mudanças no DIFA para a CADIFA e para o registro do medicamento.

Controle e monitoramento do status das mudanças

- Painel resumido das mudanças já aprovadas ou implementadas e as que aguardam aprovação.
- Tendências de dificuldades diversas do fabricante do IFA para notificação e implementação das mudanças podem denotar necessidade de revisão no Acordo de Qualidade e Procedimentos .

O não cumprimento às disposições do novo marco regulatório pode representar uma das motivações para perda do status de qualificação/certificação, decorrente da suspensão da CADIFA.

Caso o impacto do não cumprimento estenda-se à ocorrência de fabricação do medicamento em desacordo com DIFA aprovado, por motivo de venda de IFA não conforme a situação aprovada, devido a omissão da informação de mudanças por parte do fornecedor do IFA, este deve perder tanto o *status* de qualificado, quanto ter seus fornecimentos preventivamente reavaliados minuciosamente.

Observações importantes

- O Acordo de Qualidade deve abordar estas situações mencionadas e enfatizar que tais situações remetem à infração sanitária cometida pelo fabricante do medicamento, sujeitando este à penalidade da Lei nº 6437/77.
- **A depender da gravidade do risco ao paciente, um problema grave com o DIFA e CADIFA pode desencadear um processo de recolhimento do medicamento do mercado, segundo os dispositivos da Resolução RDC nº 625/22.**

Considerando-se a premissa de que o acordo de qualidade se aplica a todos os fornecedores de IFA, e ainda, que este documento deve balizar as ações de ambas as partes, fabricante de IFA e fabricante de medicamento, prevendo, dentre outros compromissos, a obediência ao novo marco regulatório de IFA por meio do atendimento aos procedimentos estabelecidos pela Anvisa e pela empresa farmacêutica.

Decorrente da ausência de regulação direta da Anvisa sobre o fabricante de IFA internacional até 2020, e por esta razão não haver até então petições submetidas diretamente pelos fabricantes do IFA internacional, o novo marco trouxe um divisor de águas para a interação, regulação e compromissos diretos destes fabricantes com a Anvisa, os quais inexistiam até a publicação do novo marco, inaugurando uma nova atuação técnica destes com a autoridade sanitária brasileira.

O acordo de qualidade ao abarcar em sua matriz de conteúdo conforme tipo de acordo, tópicos relacionados ao CADIFA e DIFA, elencando uma série de requisitos para o fabricante do IFA, que vão desde a obtenção da CADIFA e certificação CPBF, até as aprovações e implementações das mudanças no DIFA, facilitará por ambas as partes, indústria farmacêutica e farmoquímica o gerenciamento das atividades e compromissos a serem executados por ambas as partes.

Os problemas relacionados ao CADIFA e DIFA devem ser elucidados no acordo de qualidade, assim como as consequências e tratativas decorrentes de tais problemas. Dentre estes, devem ser enumerados no acordo, as motivações para suspensão e cancelamento da CADIFA, de acordo com a previsão legal da RDC nº 359/2020 e por aquelas que as próprias empresas julgarem necessárias.

Em caso de suspensão da CADIFA pela Anvisa, o fabricante do IFA deve comunicar ao fabricante do medicamento dentro de um prazo previsto no acordo de qualidade, preferencialmente em até 48 horas, acompanhado da motivação.

De acordo com o art. 73 da RDC nº 359/2020, a suspensão da CADIFA poderá ocasionar a suspensão da importação do IFA ou de sua fabricação no país. Por esta razão, a empresa fabricante do IFA deve apresentar ao fabricante do medicamento evidência da Anvisa sobre seu posicionamento para a continuidade da fabricação e importação do IFA ou de seu bloqueio, de forma que as medidas cabíveis sejam tomadas com a maior brevidade possível.

Diante da ausência de evidências oriundas do fabricante do IFA, o fabricante do medicamento pode realizar consulta à Anvisa sobre a permissão para a importação e fabricação do medicamento utilizando o referido IFA, durante a suspensão da CADIFA.

Adicionalmente, o fornecedor do IFA, deve se comprometer a apresentar ao fabricante do medicamento, o plano de ação visando restabelecer a ativação da CADIFA, mediante ações corretivas de adequação às normas vigentes e à correção da motivação que originou a suspensão.

É indicado um prazo médio de até 15 dias do conhecimento da suspensão da CADIFA para que o plano de ação seja elaborado pelo fabricante do IFA e disponibilizado ao fabricante do medicamento.

As áreas regulatórias e da qualidade do fabricante do medicamento devem ter conhecimento da posição formal da Anvisa sobre a manutenção do processo de fabricação e exportação do IFA durante a suspensão da CADIFA, assim como avaliar o plano de ação fornecido à Anvisa, o que deve ser previsto nos termos do acordo de qualidade. Com base na avaliação de ambos, as áreas regulatórias e da qualidade do fabricante do medicamento devem deliberar sobre a necessidade das ações decorrentes desta avaliação, tais como:

Possibilidades de ações decorrentes da suspensão da CADIFA

- Abertura de controle de mudanças.
- Desqualificação do fornecedor.
- Interrupção de importação.
- Bloqueio de lotes de IFA em estoque.
- Abertura de desvio interno.
- Recolhimento de lotes de medicamentos.

Dada a proporção das possíveis consequências geradas pela suspensão ou até o cancelamento da CADIFA, sugere-se que o acordo de qualidade inclua a instrução ao fabricante do IFA da comunicação prévia ao fabricante do medicamento sobre as seguintes condições de descontinuação do IFA:

1. Intenção por parte do fabricante do IFA em requerer o cancelamento ou suspensão da CADIFA, motivado por razões não vinculadas à qualidade ou sanitárias: prazo estimado de comunicação de 1 ano de antecedência.
2. Intenção por parte do fabricante do IFA em requerer o cancelamento ou suspensão da CADIFA, motivado por razões de qualidade: requer informação imediata à detecção do problema de qualidade ao fabricante do medicamento.
3. Detecção de problemas de qualidade ou sanitários por parte da Anvisa: requer informação imediata ao conhecimento da notificação por parte da Anvisa.



O procedimento de controle de mudanças do fabricante do medicamento deve ser observado e cumprido pelos fabricantes do IFA, de tal forma que esta ferramenta será o principal instrumento condutor do ciclo de vida do DIFA. É importante confirmar com a área da qualidade do fabricante do IFA se houve total entendimento e alinhamento sobre o cumprimento do controle de mudanças, de forma a evitar problemas futuros.

A documentação do controle de mudanças constitui-se uma ferramenta crucial no encadeamento correto das aprovações e implementações das mudanças por ambas as partes, fabricante de IFA e fabricante de medicamento.

Por meio do controle de mudanças, o fabricante do medicamento tem a oportunidade de validar o enquadramento da mudança realizado para o IFA ou re-enquadrar conforme legislação e realizar a análise do impacto regulatório para o processo do medicamento.

No que tange aos prazos, o controle de mudanças norteará e dará visibilidade destes a todos os entes e áreas envolvidas na cascata de aprovação, prezando pela visibilidade dos principais prazos regulatórios e das consequências da mudança no IFA, dentro do processo de registro do medicamento. A análise de impacto pela área de assuntos regulatórios deve descrever detalhadamente as obrigações, documentos e prazos exigidos para o fabricante do IFA e aqueles correspondentes ao fabricante do medicamento.

Tal visibilidade faz-se necessária no monitoramento pela área da qualidade, importação, programação de produção, do IFA a ser adquirido e utilizado na fabricação do medicamento, em conformidade com o status do IFA e deste no medicamento aprovado na Anvisa.

7.1 Como incorporar e registrar documentalmente os requisitos do ciclo de vida do DIFA?

No monitoramento da implementação da mudança relativa ao IFA, demanda-se a versão atualizada do DIFA, da CADIFA, se for o caso, e da especificação do controle de qualidade do IFA, de forma a garantir que estas sejam as utilizadas nas futuras aquisições, análises, status de qualificação e aprovados no sistema de materiais da empresa para suporte à programação da produção.

Por meio do monitoramento espera-se obter os dados das versões atualizadas dos documentos, para que haja a divulgação interna aos setores interessados e abastecimento de novos dados ao próprio sistema informatizado, se cabível, a respeito das versões aprovadas para uso a partir de uma data definida.

O conhecimento e acesso às versões possui o propósito de mitigar risco na aquisição e uso de IFA em desacordo com as condições aprovadas na CADIFA e registro sanitário do medicamento correspondente.

A operacionalização da forma de se registrar as versões atualizadas aprovadas para uso, desde o processo de aquisição, ou seja, desde a requisição de compra, indicando nesta, a versão e especificação do IFA a ser adquirido, o qual servirá de parâmetro para a etapa subsequente, o processo de importação.

Na sequência deste fluxo, as áreas de planejamento da produção, garantia da qualidade e controle da qualidade terão facilidade em identificar a exata especificação do item IFA em processo de aquisição.

Preferencialmente, o sistema informatizado de gestão empresarial adotado pela empresa poderá atribuir um número de controle de versão do IFA aprovada passível de alteração, acoplada à sua codificação ou se independente, vinculada a esta.

7.1.1 Da instrução para mudanças do DIFA pelo detentor da CADIFA

As mudanças relacionadas ao DIFA com CADIFA devem ser protocoladas pelo detentor do DIFA, nos termos da RDC 359/2020.

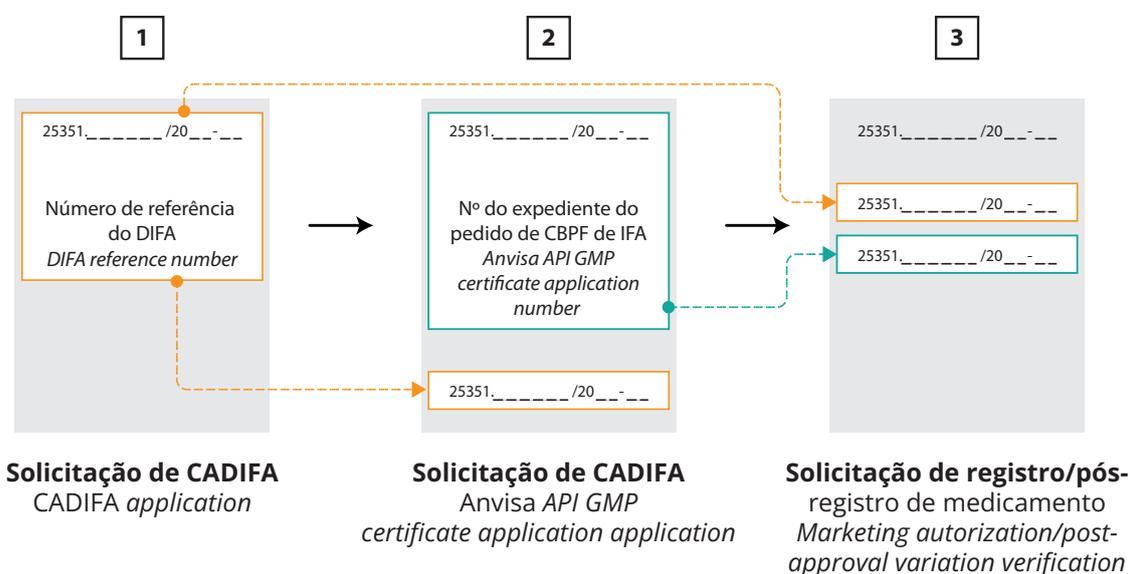
Quando o fluxo de CADIFA for adotado, a responsabilidade pelo protocolo de mudanças do DIFA é do detentor do DIFA, enquanto a responsabilidade pelo protocolo de mudanças pós-registro é do detentor do registro do medicamento. Para as mudanças do DIFA que determinem a revisão da CADIFA, espera-se que o detentor do registro do medicamento protocole a mudança após o protocolo da mudança correspondente no DIFA com CADIFA.

Entretanto, não há um prazo definido para este protocolo, pois ele dependerá da organização do detentor do registro do medicamento e, principalmente, de um eventual estoque do IFA na condição aprovada de que ele detenha.

É responsabilidade do detentor de registro do medicamento garantir que o IFA utilizado no seu produto seja exatamente conforme a condição aprovada no registro e, portanto, que eventuais mudanças do DIFA com impacto no registro do medicamento sejam devidamente comunicadas ou protocoladas e, se necessário, aguardem análise e aprovação.

A figura 2 direciona o fluxo para as petições prévias a petição de registro junto à Anvisa.

Figura 2 – Fluxo de petições anteriores ao registro/pós-registro



Fonte: Manual CADIFA

7.2 Monitoramento da implementação da mudança (fabricante IFA x fabricante medicamento)

O LFO deve elaborar uma sistemática de monitoramento das mudanças realizadas no DIFA e no registro do medicamento, assumindo o papel chave no controle do ciclo de vida do IFA, o qual refletirá o controle empregado na aquisição de IFA, sua liberação e uso na produção e na expedição dos medicamentos fabricados pelos LFO, com garantia de conformidade do IFA utilizado na formulação ao DIFA aprovado na Anvisa para este medicamento.

Tal monitoramento por parte dos LFO também permitirá um suporte técnico destes aos fabricantes do IFA, mitigando risco de infração sanitária, como o

equivoco do fabricante do IFA exportar lotes de IFA não conformes à versão aprovada para o DIFA e para o medicamento em questão.

Uma das formas de controle de acompanhamento e controle das mudanças pelo fabricante do IFA e pelo fabricante do medicamento, assim como o monitoramento da implementação da mudança pode ser via uma planilha de controle, conforme modelo apresentado na figura 3.

Esta planilha ou outra forma de controle a ser adotada deve ser amplamente divulgada na instituição, principalmente para as seguintes áreas: Assuntos Regulatórios; Garantia da Qualidade; Controle da Qualidade; Compras e Importação; programação da Produção.

A figura 3 apresenta um modelo de planilha visando este monitoramento

Figura 3– Modelo de planilha de controle

Princípio Ativo	Produto(s)	Categoria / indicação	Classificação	Observações	

Fabricantes IFA	Endereço	Nacional/ Internacional	Incluído em (assunto, expediente) versão DMF	nº referência DIFA/ nº processo CADIFA	Data emissão CADIFA

Gerenciamento do Ciclo do IFA								
Assunto da petição (protocoladas pelo detentor do DIFA)	Tipo de mudança/ implementação	Data do peticionamento Expediente e comprovante (do detentor do DIFA)	Gera mudança no Difa?	Se sim, qual nova versão do DIFA?	Gera atualização da CADIFA?	Se sim, qual nova versão do CADIFA?	Impacto para o fabricante do medicamento?	Se sim, qual? (RDC N°73/ 2016, RDC n°359/2020)
Assunto	Tipo de mudança/ implementação		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Assunto	Tipo de mudança/ implementação		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Assunto	Tipo de mudança/ implementação		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	

As indústrias farmacêuticas possuem seus sistemas próprios de gestão administrativa. Os LFO por serem empresas públicas, utilizam o Sistema Eletrônico de Informações (SEI) em seus processos de aquisição de IFA e demais insumos utilizados na fabricação dos medicamentos.

Em particular para os IFA adquiridos na rotina de produção dos medicamentos, é necessário constar na justificativa da compra as informações preliminares do fabricante(s) de fármaco aprovado(s) para este medicamento. Com a implantação do novo marco regulatório de IFA, é fundamental que dados adicionais sejam acrescentados para referenciar as características corretas do IFA aprovado a ser comprado.

Estes dados consistem na inserção da CADIFA aprovada para o IFA objeto de aquisição ou dos dados que permitam identificar a CADIFA aprovada e associá-la ao IFA em questão, assim como o código/referência do DIFA em questão. Em paralelo, essa área deve consultar a planilha do ciclo de vida do IFA, contendo as alterações aprovadas, dentro do processo do registro do medicamento. Se for o caso, informar adicionalmente o código ou referência do DIFA em questão. Tal detalhamento visa mitigar que IFA não conforme ao registro sanitário dos medicamentos sejam adquiridos.



Os requisitos regulatórios a serem comunicados aos fabricantes do IFA internacional compreendem:

- Resolução RDC nº 359/2020 e suas atualizações, quando houver (versão português/inglês).
- Resolução RDC nº 672/2022 e suas atualizações, quando houver (versão português/inglês).
- Manual CADIFA nº01 e suas atualizações, quando houver (versão em inglês).
- Perguntas e respostas sobre a Resolução RDC nº 359/2020 (versão português/inglês).

À medida que a Anvisa editar novas instruções, guias e legislações direcionadas aos fabricantes de IFA, a área de Assuntos Regulatórios do LFO deve acompanhar e comunicar ao SBPF sobre todas as atualizações pertinentes.

É importante definir na estrutura do LFO qual o melhor setor para ser o canal oficial de comunicação entre o LFO e o fabricante do IFA.

Caso seja necessário, a área de Assuntos Regulatórios deve prestar suporte solicitado ao fabricante do IFA, tanto relacionado ao sistema de petição da Anvisa, como o sistema Solicita, assim como no que tange às legislações e requerimentos relacionados a CADIFA.

Os fabricantes nacionais de IFA são empresas já devidamente reguladas pela Anvisa. Desta forma, a petição de BPF é realizada pela própria empresa e toda a sistemática de petição ocorre por uma empresa cadastrada na Anvisa. As demais tramitações e exigências documentais relacionadas ao DIFA e CADIFA são as mesmas para fabricantes nacionais e internacionais.

9.1 - Quais os procedimentos a serem observados pelo fabricante do IFA para submissão da CADIFA?

A CADIFA é o instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA à Resolução – RDC nº 359/2020.

Os procedimentos listados abaixo precedem a submissão da petição da CADIFA e devem ser observados pelo fabricante de IFA:

- Previamente ao acesso aos sistemas da Anvisa, o detentor do DIFA deve cadastrar-se, escolher o tipo de petição e organizar a documentação.
- O procedimento para cadastro dependerá se o detentor do DIFA (ou empresa representante) é domiciliado no Brasil e possui inscrição no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ). Caso a empresa não possua, deve-se preencher o formulário de cadastro (Anexo II), assinar e enviar para o e-mail *difa holder@anvisa.gov.br*. Após o cadastro, será fornecido **número do detentor do DIFA e número do gestor de segurança**.
- Antes de acessar o sistema de peticionamento, deve-se definir o assunto na lista de petições relacionadas a CADIFA (Anexo III), que determina o desenvolvimento da solicitação e os documentos que deverão ser apresentados.
- Todas as petições são da área de medicamentos e possuem um código, uma descrição de assunto e uma lista de verificação.
- A solicitação inicial (petição primária) poderá ser realizada por um dos três assuntos disponíveis: solicitação de CADIFA associada, manifestação de interesse ou solicitação de CADIFA não associada. A ela será dado um número de referência (número do processo).

Dicas úteis

- É de extrema importância que as informações do gestor de segurança estejam atualizadas. As comunicações da Anvisa com o detentor do DIFA ocorrerão por meio dele. O não recebimento das informações pode determinar o indeferimento de um peticionamento.
- O número de referência (número do processo) gerado, será utilizado nas petições de registro e pós-registro no caso de CADIFA associada, sendo o código vinculante a documentação do IFA.

Os assuntos disponíveis são detalhados a seguir:

1. **A Solicitação de CADIFA Associada** deve ser peticionada quando a CADIFA for necessária para a petição de registro ou pós-registro de medicamento. Nesse caso, o número de referência deverá ser enviado ao solicitante/detentor de registro do medicamento.

Caso o número de referência não seja informado na petição de registro ou pós-registro de medicamento, a solicitação de CADIFA associada não será analisada e será encerrada.

2. A Manifestação de Interesse deve ser peticionada quando o detentor do DIFA tiver interesse em obter uma CADIFA e não houver essa demanda por um solicitante/detentor de registro do medicamento. Nesse momento, só há o envio do formulário de petição;

3. Solicitação de CADIFA Não Associada deve ser peticionada quando demandado pela Anvisa, após deferimento da Manifestação de Interesse ou por convite público da Diretoria Colegiada.

A Anvisa emitirá a CADIFA ao detentor do DIFA após a aprovação do DIFA.

A CADIFA é composta pelas seguintes informações

- número e data de emissão da CADIFA;
- nome e número de DCB e de Chemical Abstracts Service (CAS) do IFA;
- razão social e endereço do detentor do DIFA;
- razão social e endereço dos locais de fabricação;
- especificação do IFA e, se aplicável, referência compendial;
- descrição da embalagem;
- condições de armazenamento do IFA;
- prazo de reteste ou validade do IFA; e
- campo para declaração de acesso.

A CADIFA poderá conter outras informações consideradas relevantes. As informações do inciso IV contemplarão:

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

Os fabricantes devem cumprir com a BPF de insumos farmacêuticos ativos.

O fabricante do fármaco deve fornecer ao fabricante do medicamento uma cópia da CADIFA, quando estas forem associadas a petições de registro/pós-registro, independente de sua utilização.

Para as empresas fabricantes de fármaco sediadas no exterior, o detentor/solicitante do registro/pós-registro do medicamento é responsável pela submissão da petição da certificação de boas práticas de fabricação, em conformidade com os critérios da Resolução RDC nº 672/2022, que instituiu o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos.

É facultado o envio direto de alguns documentos à Anvisa pelo fabricante do fármaco, tais como: arquivo mestre da planta; relatório periódico do produto e dados de inspeções recebidas por autoridades estrangeiras. Nestes casos, a área de assuntos regulatórios do LFO proverá o suporte necessário à correta submissão dos documentos, inclusive gerando links necessários.

A decisão quanto à certificação de que trata esta resolução dependerá da verificação do efetivo cumprimento dos requisitos preconizados pelas normas vigentes de BPF de IFA, por meio de uma das seguintes medidas:

Itens de verificação das Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa

- Avaliação dos documentos de instrução listados no art. 3º da RDC nº 672/2022 para empresas inspecionadas por autoridades sanitárias do país reconhecida pela Anvisa como equivalente em relação às medidas e aos controles aplicados para a comprovação de BPF de IFA.
- Avaliação dos documentos listados no art. 3º desta norma e condução de análise de risco que fundamente a emissão do CBPF.
- Avaliação de relatório de inspeção emitido pela Anvisa como consequência da realização de inspeção in loco, motivada pela condução de análise de risco ou pela ausência de relatório de inspeção nos termos do inciso VIII do art. 3º da Resolução RDC nº 672/2022.

A Anvisa poderá determinar, mediante exigência, a solicitação de CBPF para intermediários de IFA.

A elaboração do processo de registro de medicamentos deve ser precedida por ações e protocolos previstos no novo marco regulatório de IFA, os quais são realizados tanto pelo detentor do DIFA quanto pelo fabricante do medicamento, em conjunto com a preparação do DIFA e sua submissão por meio da petição da CADIFA e a petição da certificação de BPF para o fabricante internacional do IFA.

11.1 - Da instrução da documentação do IFA no processo de registro de medicamentos

Os processos de registro de medicamentos pertencentes às categorias de novos, inovadores, genéricos e similares devem ser instruídos de acordo com o *checklist* documental estabelecido pela Resolução RDC nº 753/2022.

A documentação sobre o IFA no dossiê de registro é composta por:

I - carta do detentor do DIFA, em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência autorizado, como parte da análise do medicamento objeto da petição de registro.

II - declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo as BPF de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida. A declaração deve ser baseada em auditoria de BPF conduzida nos termos da RDC, que dispõe sobre as diretrizes gerais de BPF.

III - número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA.

IV - para IFA estéril, descrição e validação do processo de esterilização do IFA, quando não realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA.

V - descrição das etapas físicas (micronização, moagem, tamização, liofilização), quando não realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA .

Observações importantes

- Cabe ao solicitante de registro avaliar a adequabilidade da especificação do IFA à dose máxima diária, via de administração e forma farmacêutica do medicamento objeto do registro.
- A concessão de registro do medicamento será condicionada a CBPF de IFA e CADIFA válidos. A lista de documentos para petição da CADIFA está exposta no Anexo IV.
- Caso o detentor do DIFA já disponha de CADIFA, o solicitante de registro deverá apresentar, em substituição à documentação do inciso I, cópia da CADIFA, com a declaração de acesso preenchida pelo detentor do DIFA em nome do solicitante do registro do medicamento.
- Para IFA que não se enquadra no escopo da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA e a CADIFA, em substituição aos documentos solicitados no caput, deverá ser apresentada documentação requerida em norma específica, conforme aplicável.



Para as petições de pós-registro de medicamentos relacionadas às mudanças no IFA ou fabricante do IFA, o detentor do registro deve observar o período de transitoriedade previsto na Resolução RDC nº 361/2020 e dentro deste período, dependendo do estágio da empresa fabricante do IFA de adequação às determinações da Anvisa para o DIFA e CADIFA, o detentor do registro pode submeter a petição pós-registro específica seguindo o Anexo I ou o Anexo II da Resolução RDC nº 361/2020, que alterou a RDC nº 73/2016.

A avaliação e decisão sobre a petição pós-registro específica a ser submetida, deve ser proveniente da comunicação dos fabricantes de IFA com CADIFA sempre que houver alterações no DIFA. O detentor de registro do medicamento deve avaliar se houve revisão da CADIFA e protocolar as mudanças pós-registro correspondentes, conforme disposto na RDC 73/2016, com redação dada pela RDC 361/2020.

Após aplicação do Anexo I da RDC 361/2020 para o DIFA ou após o término do período de transição, a empresa deve considerar somente as mudanças do texto da RDC 73/2016 dado pelo Anexo I da RDC 361/2020, ou seja, todas as mudanças lá previstas devem ser protocoladas da forma que este Anexo prevê.

Fica a dica

Uma vez que determinado DIFA for incluído ou alterado seguindo o disposto no Anexo I da RDC 361/2020, não se recomenda que novas mudanças sejam consideradas conforme Anexo II, uma vez que tal procedimento pode levar a dificuldades no monitoramento do ciclo de vida do medicamento. Por isso, após migração para o procedimento do Anexo I (mesmo para as mudanças sem CADIFA), será considerado somente este Anexo para fins de classificação de mudanças posteriores.

12.1 Da instrução da documentação do IFA no processo de pós-registro de medicamentos

As mudanças relacionadas ao DIFA com CADIFA devem ser protocoladas pelo detentor do DIFA, nos termos da RDC 359/2020.

Quando o fluxo de CADIFA for adotado, a responsabilidade pelo protocolo de mudanças do DIFA é de seu detentor, enquanto a responsabilidade pelo protocolo de mudanças pós-registro é do detentor do registro do medicamento. Para as mudanças do DIFA que determinem a revisão da CADIFA, espera-se que o detentor do registro do medicamento protocole a mudança após o protocolo da mudança correspondente no DIFA com CADIFA.

Entretanto, não há um prazo definido para este protocolo, pois ele dependerá da organização do detentor do registro do medicamento e, principalmente, de um eventual estoque do IFA na condição aprovada de que ele detenha.

É responsabilidade do detentor de registro do medicamento garantir que o IFA utilizado no seu produto seja exatamente conforme a condição aprovada no registro, e portanto, que eventuais mudanças do DIFA com impacto no registro do medicamento sejam devidamente comunicadas ou protocoladas e aguardem análise e aprovação se necessário.



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-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). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 01 abr. 2020c. Seção 1, p. 87.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 361, de 27 de março de 2020. Altera a RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017 e a RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor sobre a submissão do dossiê de insumo farmacêutico ativo (DIFA) no registro e pós-registro de medicamento, respectivamente. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 01 abr. 2020d. Seção 1, p. 95.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 672, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre os critérios de boas práticas de fabricação e institui o programa de inspeção para estabelecimentos internacionais fabricantes de insumos farmacêuticos ativos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 31 mar. 2022. Seção 1, p. 348.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Perguntas e respostas. Assunto: RDC nº 359/2020**. 1ª edição. Brasília, DF: Anvisa, 2020d. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/perguntas-e-respostas-ifa-rdc-359-2020.pdf>>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia para organização do documento técnico comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos**. n. 24, versão 1. 2019d. Disponível em: <<https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/91575/files/Guia%20CTD.pdf>>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Perguntas e respostas. Assunto: RDC nº 73/2016**. Edição 4.2. Brasília, DF: 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/perguntas-e-respostas-rdc-73-2016.pdf/view>>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Manual CADIFA de procedimentos administrativos nº 01**. 2ª versão. Anvisa, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/manual-cadifa.pdf/view>>.

Modelo de Termo de Compromisso

Eu, _____, representante legal da empresa _____, venho por meio deste Edital de Chamada Pública nº _____ (ou designação de processo equivalente de seleção pelo LFO), visando seleção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) _____, para atendimento ao procedimento de padronização (ou outro procedimento equivalente do LFO para aceitação deste IFA), atestar que se selecionado, a empresa _____ se compromete a solicitar a CADIFA e obedecer aos requisitos da RDC nº 359/2020, sobre o ciclo de vida do DIFA.

(Se fabricante estrangeiro)

No que se refere ao cumprimento das boas práticas de fabricação, a empresa _____ se compromete a seguir os requisitos da RDC nº 672/2022, além dos requisitos exigidos pela autoridade do país de origem do IFA.

Responsável Técnico (fabricante IFA)

Representante legal (fabricante IFA)

Representante legal no Brasil (se aplicável)

ANEXO II

Formulário de Cadastro (continua)

Registry Form

Este Formulário é de preenchimento obrigatório para o cadastro do detentor do DIFA estrangeiro, não domiciliado no Brasil e sem inscrição no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica (CNPJ). Os campos devem ser preenchidos, conforme sugestão da Anvisa em vermelho. Envie-lo assinado junto com o anexo para [difa holder@anvisa.gov.br](mailto:difa	holder@anvisa.gov.br) com o assunto [CADASTRO].

This Form is mandatory for the DIFA holder not established in Brazil and with no CNPJ (Brazilian Corporate Taxpayer Registration) number. The fields should be filled according to the suggestion in red. Please fill, sign and send it together with the Annex to [difa holder@anvisa.gov.br](mailto:difa	holder@anvisa.gov.br) with the subject [REGISTRY].

1. Informações Gerais

1. General Information

1.1	Por favor, escolha um item <i>Please select only one item</i>
1.2	< Por favor, informe a necessidade do cadastro, por exemplo, se (a) para Solicitação de CADIFA; ou (b) Manifestação de Interesse <i>Please state the reason for registry. For instance, whether (a) for CADIFA Application; or (b) for Expression of Interest ></i>

2. Detentor do DIFA

2. DIFA Holder

2.1	Razão Social da Empresa Name of the Company < <i>Razão social da Empresa Company Name ></i> :
2.2	CNPJ DIFA Holder Number (DHN): < <i>número do CNPJ Anvisa's DHN ></i>
2.3	Endereço Address < <i>Endereço completo (rua, cidade, país e CEP) Full address (street, city, country and postal code) ></i> :
2.4	Telefone Telephone: < <i>+XXXXXXXXXXXX ></i>
2.5	E-mail: < <i>E-mail institucional Company e-mail ></i>
2.6	Contato para assuntos relacionados ao DIFA DIFA Contact person (if different from 2.2) < <i>Nome Name ></i> < <i>Profissão Job title ></i> < <i>Setor Department ></i>

Formulário de Cadastro (continuação)*Registry Form***3. Gestor de Segurança***3. Authorized User ((Contact person authorized for communication on behalf of the intended holder)**O campo 3.4 não é obrigatório. Field 3.4 is NOT MANDATORY.**Repetir quantas vezes for necessário / Repeat as needed.*

3.1	<i>Title: < Mrs, Mr, Dr > Name < Complete Name ></i>
3.2	<i>Job title/Department: < Job title > < Department ></i>
3.3	<i>Name of the Company: < Name of the Company ></i>
3.4	<i>CPF or Authorized User Number (AUN): < número do CPF Anvisa's AUN ></i>
3.5	<i>Date of Birth: < dd/mm/yyyy ></i>
3.6	<i>Address for correspondence: < Full address (street, city, country and ZIP code) ></i>
3.7	<i>Telephone: < +XXXXXXXXXXXX ></i>
3.8	<i>E-mail / E-mail: < Contact E-mail ></i>
3.9	<i>Language: Por favor, escolha um item Please select only one item</i>

4. Anexo*4. Annex**O documento anexo deve ser preenchido, assinado e apresentado junto a este Formulário para cada Gestor de Segurança.**The annex below should be filled, signed and attached to this Form for each Authorized User.**ANEXO: Carta de autorização.**ANNEX: Authorization letter.*

Formulário de Cadastro (continuação)

Registry Form

Modelo de carta de autorização Annex

Authorization letter template

< Full DIFA holder address (street, city, country and ZIP code > < dd/mm/aaaa >, < Place >

AUTHORIZATION LETTER

We, < Name of DIFA holder >, hereby authorize, < Mrs, Mr, Dr > < Authorized User Complete Name >, to act as the official representative for our Letter of Suitability for < API name >.

Signature [Company Representative of DIFA holder]

Lista de petições CADIFA (continua)

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária		COIFA/GQMED/GGMED/DIRE2
LISTA DE ASSUNTOS RELACIONADOS A CADIFA LIST OF CADIFA-RELATED APPLICATIONS		
Área: Medicamento. Area: Medicine.		
Tipo Type	Código Code	Descrição Description
Primária Initial	11637	CADIFA - Solicitação de CADIFA Associada CADIFA -Associated CADIFA Application
	11638	CADIFA - Manifestação de Interesse Expression of Interest
	11639	CADIFA - Solicitação de CADIFA Não Associada Standalone CADIFA Application
Mudança Change	11640	CADIFA - Mudança Change 1.1
	11641	CADIFA - Mudança Change 1.2
	11642	CADIFA - Mudança Change 1.3
	11643	CADIFA - Mudança Change 1.4
	11644	CADIFA - Mudança Change 1.5
	11645	CADIFA - Mudança Change 1.6
	11646	CADIFA - Mudança Change 1.7
	11647	CADIFA - Mudança Change 2.1.1
	11648	CADIFA - Mudança Change 2.1.2
	11649	CADIFA - Mudança Change 2.1.3
	11650	CADIFA - Mudança Change 2.1.4
	11651	CADIFA - Mudança Change 2.2.1
	11652	CADIFA - Mudança Change 2.2.2
	11653	CADIFA - Mudança Change 2.2.3
	11659	CADIFA - Mudança Change 2.3.1
	11660	CADIFA - Mudança Change 2.3.2
	11661	CADIFA - Mudança Change 2.3.3
	11662	CADIFA - Mudança Change 2.3.4
	11663	CADIFA - Mudança Change 2.3.5
	11664	CADIFA - Mudança Change 2.4.1
11665	CADIFA - Mudança Change 2.4.2	

Lista de petições CADIFA (continuação)

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária		COIFA/GQMED/GGMED/DIRE2
11667	CADIFA - Mudança Change 2.4.4	
11668	CADIFA - Mudança Change 2.4.5	
11669	CADIFA - Mudança Change 2.5.1	
11670	CADIFA - Mudança Change 2.5.2	
11671	CADIFA - Mudança Change 2.5.3	
11672	CADIFA - Mudança Change 2.6.1	
11673	CADIFA - Mudança Change 2.6.2	
11674	CADIFA - Mudança Change 2.6.3	
11675	CADIFA - Mudança Change 2.6.4	
11676	CADIFA - Mudança Change 2.6.5	
11677	CADIFA - Mudança Change 2.6.6	
11678	CADIFA - Mudança Change 2.6.7	
11679	CADIFA - Mudança Change 2.6.8	
11680	CADIFA - Mudança Change 2.6.9	
11681	CADIFA - Mudança Change 2.7.1	
11682	CADIFA - Mudança Change 2.7.2	
11683	CADIFA - Mudança Change 2.7.3	
11684	CADIFA - Mudança Change 2.7.4	
11685	CADIFA - Mudança Change 2.7.5	
11686	CADIFA - Mudança Change 2.7.6	
11687	CADIFA - Mudança Change 2.7.7	
11688	CADIFA - Mudança Change 2.7.8	
11689	CADIFA - Mudança Change 2.7.9	
11690	CADIFA - Mudança Change 2.8.1	
11691	CADIFA - Mudança Change 2.8.2	
11692	CADIFA - Mudança Change 2.8.3	
11693	CADIFA - Mudança Change 2.9.1	
11694	CADIFA - Mudança Change 2.9.2	
11695	CADIFA - Mudança Change 2.9.3	
11696	CADIFA - Mudança Change 2.10	
11697	CADIFA - Mudança Change 2.11.1	

Lista de petições CADIFA (continuação)

 Agência Nacional de Vigilância Sanitária		COIFA/GQMED/GGMED/DIRE2
	11698	CADIFA - Mudança Change 2.11.2
	11699	CADIFA - Mudança Change 2.12.1
	11700	CADIFA - Mudança Change 2.12.2
	11701	CADIFA - Mudança Change 2.12.3
	11702	CADIFA - Mudança Change 2.12.4
	11703	CADIFA - Mudança Change 2.13.1
	11704	CADIFA - Mudança Change 2.13.2
	11705	CADIFA - Mudança Change 2.14
	11706	CADIFA - Mudança Change 2.15
	11707	CADIFA - Mudança Change 2.16.1
	11708	CADIFA - Mudança Change 2.16.2
	11709	CADIFA - Mudança Change 2.17.1
	11710	CADIFA - Mudança Change 2.17.2
	11711	CADIFA - Mudança Menor por Exclusão Minor Change by Default
Outras Others	11712	CADIFA - Aditamento Additional Information
	11714	CADIFA - Suspensão Suspension (Holder)
	11716	CADIFA - Cancelamento Withdrawal (Holder)
	11717	CADIFA - Desistência Closure
	11718	CADIFA - Retificação Correction
	11719	CADIFA - Comunicado de resultado fora da especificação em estudo de estabilidade Communication of out of specification results in stability study
	11720	CADIFA - Recurso Reconsideration

Documentos de instrução CADIFA

Documentos de Instrução	
Área: Medicamento	
Assunto: 11637 - CADIFA - Solicitação de CADIFA Associada Associated CADIFA Application	
Relação de Documentos de Instrução	
1 - Módulo 1 Module 1	
2 - Módulo 2 Module 2	
3 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.1)	
4 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.2)	
5 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.3)	
6 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.4)	
7 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.5)	
8 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.6)	
9 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.7)	
Fundamentação Legal RDC 359/2020	
 Consulte sempre a legislação pertinente para maiores esclarecimentos quanto à documentação. O processo a ser protocolado na ANVISA, deverá possuir, além dos documentos impressos no Peticionamento Eletrônico, os demais Documentos de Instrução constantes na legislação vigente e relacionados acima.	

Documentos de Instrução	
Área: Medicamento	
Assunto: 11639 - CADIFA - Solicitação de CADIFA Não Associada Standalone CADIFA Application	
Relação de Documentos de Instrução	
1 - Módulo 1 Module 1	
2 - Módulo 2 Module 2	
3 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.1)	
4 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.2)	
5 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.3)	
6 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.4)	
7 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.5)	
8 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.6)	
9 - Módulo 3 Module 3 (3.2.S.7)	
Fundamentação Legal RDC 359/2020	
 Consulte sempre a legislação pertinente para maiores esclarecimentos quanto à documentação. O processo a ser protocolado na ANVISA, deverá possuir, além dos documentos impressos no Peticionamento Eletrônico, os demais Documentos de Instrução constantes na legislação vigente e relacionados acima.	

Manual para Internalização
do Novo Marco Regulatório de
Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) pelos
Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO)

Versão 2 - agosto/2023



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Farmanguinhos | Fiocruz

Av. Comandante Guarany, 447 - Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Brasil / Cep: 22775-903

Tel / Fax: (+55) 21 3348-5050

Email: comunica.far@fiocruz.br