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.

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 361, DE 27 DE MARÇO DE 2020

Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, respectivamente.

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 3º 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.

Art. 1º Esta Resolução altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, respectivamente.

Art. 2º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 2017, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 4º .....

.....

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

.....

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

....." (NR)

"Art. 14-A. O solicitante do registro é responsável pela qualidade do IFA utilizado na fabricação do medicamento". (NR)

"Seção V

Da Documentação Técnica da Qualidade

Subseção I

Do Insumo Farmacêutico Ativo

Art. 23-A No ato do protocolo de pedido de registro do medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar as seguintes informações referentes ao IFA:

I - carta do detentor do DIFA, em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do DIFA 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 boas práticas de fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida. A declaração deve ser baseada em auditoria de boas práticas de fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos;

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 - quando houver restrição de confidencialidade do DIFA, declaração do responsável técnico do solicitante de registro ou pessoa por ele designada de que o solicitante do registro tem posse da parte aberta;

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

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

§ 1º 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.

§ 2º A concessão de registro do medicamento será condicionada a CBPF de IFA e CADIFA válidos.

§ 3º 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.

§ 4º 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." (NR)

"Subseção II

Do Medicamento

Art. 24. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I - sobre o desenvolvimento da formulação:

a) resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem;

b) informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado;

c) documentos com os detalhes de fabricação, caracterização e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;

d) dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do sistema conservante utilizado na formulação; e

e) justificativa no caso de excesso de ativo.

II - sobre o produto terminado:

a) descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB);

b) informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula e suas respectivas funções, incluindo os componentes da cápsula, e indicação das respectivas referências de especificações de qualidade descritas na Farmacopeia Brasileira ou em outros códigos oficiais autorizados pela legislação específica vigente;

c) descrição detalhada sobre a proporção qualitativa e quantitativa dos produtos intermediários utilizados na fórmula do produto terminado; e

d) justificativa quanto à presença de sulco no comprimido com os devidos testes.

III - sobre a produção do produto terminado:

a) dossiê de produção referente a 1 (um) lote;

b) nome e responsabilidade de cada fabricante incluindo terceirizados e cada local de fabricação proposto envolvido na produção e nos testes a serem realizados, incluindo controle de qualidade e estudos de estabilidade acelerado e de longa duração;

c) fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final;

d) informação sobre tamanhos de lotes do produto terminado, descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários;

e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades;

f) controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo; e

g) relatório sumário da validação do processo de fabricação, incluindo lotes, definição das etapas críticas de fabricação com as respectivas justificativas, parâmetros avaliados, e indicação dos resultados obtidos e conclusão.

IV - sobre o controle de qualidade das matérias-primas:

a) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para os excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, feitos pelo fabricante do medicamento;

b) informações adicionais para os excipientes de origem animal de acordo com a legislação específica vigente sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível; e

c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento.

V - sobre o controle de qualidade do produto terminado:

a) especificações, métodos analíticos e laudo de análise, acompanhados de referência bibliográfica, incluindo relatórios de validação de método analítico; e

b) gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável.

VI - sobre a embalagem primária e embalagem secundária funcional:

a) descrição do material de embalagem; e

b) relatório com especificações, método analítico e resultados do controle de qualidade de embalagem.

VII - sobre o envoltório intermediário: descrição do material de constituição do envoltório intermediário e suas especificações;

VIII - sobre os acessórios que acompanham o medicamento em sua embalagem comercial: descrição do material de constituição do acessório e suas especificações; e

IX - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:

a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade;

b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e

c) resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo;

§ 1º Em cumprimento à alínea b do inciso I, na hipótese de associações, deve-se apresentar discussão sobre a compatibilidade entre os ativos e entre estes e os excipientes.

§ 2º Em cumprimento ao inciso I, para os medicamentos genéricos e similares deve ser enviado o relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente.

§ 3º Em cumprimento à alínea "a" do inciso II, na ausência da DCB para algum excipiente utilizado na formulação, apresentar o protocolo de solicitação de inclusão na lista da DCB ou a justificativa de ausência emitida pela Farmacopeia Brasileira.

§ 4º As informações explicitadas nos incisos II e III e suas alíneas devem ser apresentadas conforme disposto no Anexo I.

§ 5º Em cumprimento à alínea "a" do inciso III, nos casos em que a solicitação de registro se referir a mais de uma concentração, o dossiê de produção deverá ser apresentado para a maior e menor concentração, desde que as formulações sejam qualitativamente iguais, sejam proporcionais e sejam fabricadas no mesmo local e com mesmo processo produtivo.

§ 6º Em cumprimento à alínea "c" do inciso IV, deve ser enviada justificativa das especificações e dos métodos analíticos com as respectivas validações para IFA não farmacopeico.

§ 7º Em cumprimento ao inciso V, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária.

§ 8º Em cumprimento ao inciso VIII, deve ser apresentado o respectivo número de registro para solução diluente/reconstituinte que acompanhar o medicamento a ser registrado.

§ 9º Em cumprimento ao inciso VIII, na hipótese de a solução diluente/reconstituinte não ter sido registrada na Anvisa, a empresa deverá apresentar documentação conforme legislação específica vigente.

§ 10. Em cumprimento ao inciso VIII, o acessório deverá obrigatoriamente estar em quantidade e graduação adequadas considerando sua posologia, quando aplicável.

§ 11. Com relação ao prazo de validade disposto na alínea "a" do inciso IX, no caso do produto a granel importado, o prazo deverá ser contado a partir da data de sua fabricação no exterior e não da data de embalagem aqui no Brasil, respeitando-se o prazo de validade registrado na Anvisa." (NR)

Art. 3º O art. 12 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, passa a vigorar com a seguinte redação:

"Art. 12.....

§ 1º As mudanças relacionadas ao insumo farmacêutico ativo (IFA) estão descritas no anexo I, item 1 (um), modificações a; b; c; d; e; f; g; h; i; j; k; l.

§ 1º-A Para substituição ou inclusão de novo Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) sem Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), o detentor do registro do medicamento deve protocolar a modificação "1a".

§ 1º-B Para IFA sem CADIFA, o detentor do registro do medicamento deve protocolar todas as mudanças relativas ao IFA dispostas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA e a CADIFA, por meio das modificações "1b", "1c", "1d", "1e" e "1f".

§ 1º-C Para inclusão ou substituição de detentor de CADIFA, o detentor do registro do medicamento deve protocolar a modificação "1g" ou "1h".

§ 1º-D Para IFA com CADIFA, quando a mudança do DIFA implicar revisão da CADIFA, o detentor do registro do medicamento deve protocolar a mudança pós-registro do medicamento somente após a aprovação da mudança do DIFA ou decurso de prazo para implementação, por meio das modificações "1i", "1j" e "1k".

§ 1º-E Para IFA com CADIFA, quando a mudança do DIFA não implicar revisão da CADIFA, o detentor do registro do medicamento não deve protocolar mudança pós-registro do medicamento.

§ 1º-F Para IFA com CADIFA, o detentor do registro do medicamento deve, ainda, protocolar as mudanças do IFA de etapas do processo de fabricação que não constam no DIFA (ex. esterilização, etapas físicas), quando aplicável, por meio das modificações "1b", "1c", "1d" e "1e".

§ 2º As mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento estão descritas no anexo I, item 2 (dois), modificações a; b; c; d; e; f; g.

....." (NR)

Art. 4º O item 1 (um) "Mudanças relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo" do anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, passa a vigorar com a redação do item 1 (um) "Mudanças relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo" do anexo I desta Resolução.

Art. 5º Na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, a documentação 1 do item 10 "Inclusão de nova concentração" do anexo I passa a vigorar com a seguinte redação:

"Documentação descrita nas seções IV e V do Capítulo III da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 200/2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Caso o DIFA seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada, fica dispensada a apresentação da documentação descrita na Subseção I da Seção V do Capítulo III da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 200/2017." (NR)

Art. 6º Na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, a documentação 4 do item 10 "Inclusão de nova concentração" do anexo I passa a vigorar com a seguinte redação:

"Documentação descrita nas seções IV e V do Capítulo III e no Capítulo V (DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTO GENÉRICO E SIMILAR) da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 200/2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Caso o DIFA seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada, fica dispensada a apresentação da documentação descrita na Subseção I da Seção V do Capítulo III da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 200/2017."(NR)

Art. 7º Exclui-se a modificação h "mudanças realizadas pelo fabricante do IFA" do item 2 (dois) "Mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e medicamento" do anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016.

Art. 8º É facultada a adoção dos requisitos do art. 23-A, incluídos por esta Resolução na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 2017, para petições de registro de medicamento e de inclusão de nova concentração, nos termos do item 10 (dez) da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, cujo lote do medicamento seja fabricado antes de 1º de fevereiro de 2022, desde que a petição seja protocolada antes de 1º de agosto de 2023.

Parágrafo único. O período de transição de que trata o caput não se aplica para os 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 de 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.

Art. 9º Para as petições de registro de medicamento e de inclusão de nova concentração, nos termos do item 10 (dez) da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, contempladas no período de transição previsto no caput do art. 8º e cujo solicitante opte por não adotar os requisitos do art. 23-A da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 2017, devem ser apresentados os seguintes documentos sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

I - nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB);
II - estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular e massa molecular relativa;
III - propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa;
IV - nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com os respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA;
V - descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular e estruturas químicas dos materiais de partida e intermediários, com suas respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica;
VI - elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas;
VII - controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e
VIII - estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou reteste e material de embalagem.

Parágrafo único. Faculta-se ao(s) fabricante(s) do IFA enviar a documentação à ANVISA, no prazo de 30 (trinta) dias após o protocolo do registro, devidamente identificada com o número do processo a que se relaciona.

Art. 10. É facultada a adoção dos requisitos descritos no anexo I, item 1 (um), modificações "1a", "1b", "1c", "1d" e "1e", incluídos por esta Resolução na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, para petições de pós-registro de medicamento, cujo lote do medicamento seja fabricado antes de 1º de fevereiro de 2022, desde que a petição seja protocolada antes de 1º de agosto de 2023.

Parágrafo único. O período de transição de que trata o caput não se aplica à modificação "1a" do item 1 (um) do anexo I desta Resolução para os IFA do parágrafo único do art. 8.

Art. 11. Para as petições de pós-registro de medicamento contempladas no período de transição disposto no caput do art. 10 e cujo solicitante opte por não adotar os novos requisitos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, alterados por esta Resolução, devem ser apresentados os documentos dispostos no anexo II desta Resolução, item 1 (um), modificações "1a", "1b", "1c", "1d", "1e" e "1f".

Art. 12. Esta Resolução entra em vigor em 3 de agosto de 2020.

ANTONIO BARRA TORRES

ANEXO I

(ITEM 1 DO ANEXO I DA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 73, DE 2016)

1. MUDANÇAS RELACIONADAS AO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Cabe ao detentor do registro avaliar a adequabilidade da especificação do IFA à dose máxima diária, via de administração e forma farmacêutica do medicamento objeto do pós-registro. Para IFA que não se enquadra no escopo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA e a CADIFA, em substituição aos documentos 1, 2, 3 e 4, deverá ser apresentada documentação requerida em norma específica, conforme aplicável.

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
SUBSTITUIÇÃO OU INCLUSÃO DE NOVO DIFA SEM CADIFA			
a. inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. Refere-se à: - substituição ou inclusão de novo detentor de DIFA sem CADIFA; - inclusão de processo de fabricação de detentor de DIFA aprovado com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes; - inclusão de local de fabricação de intermediário ou do IFA de detentor de DIFA aprovado com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes. Se a petição for deferida, a CADIFA será emitida e o processo passará a ser vinculado à CADIFA. O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11.	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da ANVISA para implementação.
MUDANÇAS DO DIFA SEM CADIFA Referem-se às mudanças do DIFA anteriormente aprovado e sem CADIFA. As seguintes mudanças requerem novo DIFA e, portanto, devem ser submetidas de acordo com a mudança "a. inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA": - Inclusão de processo de fabricação com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes; - Inclusão de local de fabricação de intermediário ou do IFA com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes. Quando a mudança do DIFA sem CADIFA se referir exclusivamente a testes, métodos analíticos e/ou critérios de aceitação do IFA e que, por sua vez, determinar uma mudança de testes, métodos analíticos e/ou limites de especificação do IFA pelo detentor do registro de medicamento, a mudança do DIFA poderá ser concomitante à mudança do item "2. Mudanças Relacionadas aos Testes, Limites de Especificações e Métodos Analíticos do Controle de Qualidade e Estabilidade do Insumo Farmacêutico Ativo e Medicamento" do anexo I desta Resolução. Para mudanças do DIFA não previstas no ANEXO II da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA, o enquadramento deve ser realizado considerando as condições das mudanças "b", "c", "d" e "e".			
b. Mudança administrativa do DIFA sem CADIFA (implementação imediata)	Permite-se concomitantemente outras mudanças administrativas. 1. A mudança é exclusivamente administrativa. 2. Refere-se às seguintes mudanças administrativas da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA: 1.2, 1.4 e 1.5.	12	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
c. Mudança do DIFA sem CADIFA (HMP)	Refere-se às seguintes mudanças administrativas da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA: 1.3, 1.6 e 1.7. Refere-se às seguintes mudanças de qualidade da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA: 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.4.1, 2.5.1, 2.5.2, 2.6.1, 2.6.2, 2.6.4, 2.6.7, 2.6.9, 2.7.1, 2.7.3, 2.7.5, 2.8.1, 2.8.2, 2.8.3, 2.9.1, 2.9.3, 2.10, 2.11.1, 2.11.2, 2.12.1, 2.12.2, 2.12.3, e 2.12.4. 1. Não há alteração da rota de síntese, incluindo materiais de partida, solventes, reagentes, intermediários e etapas de purificação/isolamento. 2. Não há impacto no perfil de impurezas e na especificação do IFA. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação. 3. Para IFA estéril, a mudança não está relacionada à etapa de esterilização. 4. A mudança no DIFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do medicamento. 5: Com relação às propriedades físicas do IFA:	12	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

	5.1 Não há impacto nas propriedades físicas do IFA (polimorfismo, distribuição do tamanho de partículas, morfologia); ou 5.2 As propriedades físicas do IFA não constituem atributo de qualidade relevante, considerando a forma farmacêutica ou processo de fabricação do medicamento.		
d. Mudança do DIFA sem CADIFA (implementação imediata)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. Refere-se às seguintes mudanças de qualidade da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA: 2.2.1, 2.2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3, 2.3.4, 2.3.5, 2.4.2, 2.5.3, 2.6.3, 2.6.8, 2.7.2, 2.7.7, 2.7.8, 2.7.9, 2.9.2, 2.15, 2.16.2, 2.17.1 e 2.17.2. 1. Não há impacto no perfil de impurezas e na especificação do IFA. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação e inclusão de teste. 2. Para IFA estéril, a mudança não está relacionada à etapa de esterilização. 3. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do medicamento.	2, 3, 5, 6, 7, 12	Implementação imediata. Requer protocolo individual.

e. Mudança do DIFA sem CADIFA (maior)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. Refere-se às seguintes mudanças de qualidade da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA: 2.1.4, 2.2.3, 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5, 2.6.5, 2.6.6, 2.7.4, 2.7.6, 2.13.1, 2.13.2, 2.14 e 2.16.1. 1. A mudança não se enquadra como "1b", "1c" ou "1d". O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA válido.	2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. Mudança do DIFA sem CADIFA (maior com migração para CADIFA)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. 1. A mudança não se enquadra como "1b", "1c" ou "1d". 2. Essa mudança é alternativa em relação à mudança "1e". Se a petição for deferida, a CADIFA será emitida e o processo passará a ser vinculado à CADIFA. O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
INCLUSÃO OU SUBSTITUIÇÃO DE DETENTOR DE CADIFA			
g. Inclusão ou substituição de detentor de CADIFA (implementação imediata)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. 1. Não há impacto no perfil de impurezas e especificação do IFA. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do IFA. 2. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do medicamento. A implementação da mudança é condicionada a CBPF de IFA e CADIFA válidos.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 13	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
h. Inclusão ou substituição de detentor de CADIFA (maior)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. 1. A mudança não se enquadra como "1g". O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
MUDANÇAS DO DIFA COM CADIFA Para etapas de fabricação do IFA não incluídas na CADIFA (ex. micronização ou esterilização não realizada sob responsabilidade do detentor do DIFA), deve-se utilizar as mudanças "1b", "1c", "1d", "1e" e "1f".			
i. Mudança do IFA com CADIFA (HMP)	1. Não há alteração da rota de síntese, incluindo materiais de partida, solventes, reagentes, intermediários e etapas de purificação/isolamento. 2. Não há impacto no perfil de impurezas e na especificação do IFA. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação. 3. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do medicamento. 4: Com relação às propriedades físicas do IFA: 4.1 Não há impacto nas propriedades físicas do IFA (polimorfismo, distribuição do tamanho de partículas, morfologia); ou 4.2 As propriedades físicas do IFA não constituem atributo de qualidade relevante, considerando a forma farmacêutica ou processo de fabricação do medicamento.	13	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
j. Mudança do IFA com CADIFA (implementação imediata)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. 1. Não há impacto no perfil de impurezas e especificação do IFA. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação e inclusão de teste. 2. A mudança no IFA não requer alteração na especificação de liberação ou de estabilidade do medicamento. Excetua-se da condição a restrição de critério de aceitação do medicamento. A implementação da mudança é condicionada a CBPF de IFA e CADIFA válidos.	2, 3, 5, 6, 7, 13	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
k. Mudança do IFA com CADIFA (maior)	São permitidas, concomitantemente, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta. 1. A mudança não se enquadra como "1i" ou "1j". O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.	2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
VINCULAÇÃO A CADIFA			
l. Vinculação a CADIFA.	1. O fabricante de IFA já aprovado no processo de registro do medicamento tem CADIFA válida para o mesmo IFA. 2. As condições do IFA aprovado no processo de registro de medicamento são idênticas àquelas do IFA para o qual se concedeu CADIFA (fabricante do IFA e intermediários, material de partida, rota de síntese, processo de fabricação, especificações do IFA e de seus intermediários). Essa mudança é facultativa. A implementação da mudança é condicionada a CBPF de IFA válido.	2, 3, 4, 13, 14	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
Documentação			
1	Carta do detentor do DIFA, em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do DIFA como parte da análise do medicamento objeto da petição de pós-registro.		
2	Declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo as boas práticas de fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida. A declaração deve ser baseada em auditoria de boas práticas de fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.		
3	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. Para as mudanças "1d", "1e", "1j" e "1k", o documento só se aplica à mudança associada a novo local de fabricação.		
4	Quando houver restrição de confidencialidade do DIFA, declaração do responsável técnico do detentor de registro ou pessoa por ele designada de que o solicitante do registro tem posse da parte aberta.		
5	Deverá ser avaliado o impacto da mudança no medicamento e determinado quais provas deverão ser apresentadas. Se a equivalência das propriedades físicas e do perfil de impurezas do IFA não for demonstrada, deverão ser realizadas provas com o medicamento, de forma proporcional ao potencial impacto da mudança. Os fatores a serem considerados incluem características do IFA (ex. classificação SCB, ocorrência de polimorfismo, distribuição do tamanho de partículas, morfologia) e a relevância dessas propriedades ao desempenho do medicamento (ex. forma farmacêutica, sistema de liberação, processo de fabricação). Quando apresentado Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento, deverá ser protocolada a mudança "1e", "1h" ou "1k".		
6	Certificados de análise emitidos ou análise de lotes do IFA realizada pelo(s) fabricante(s) do IFA (1 lote na condição aprovada e 1 lote na condição proposta).		
7	Certificados de análise emitidos ou análise de lotes do IFA realizada pelo fabricante do medicamento (1 lote na condição aprovada e 1 lote na condição proposta).		
8	Avaliação do perfil comparativo de impurezas entre a condição aprovada e proposta, incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.		

9	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento, quando aplicável.
10	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do medicamento, quando aplicável.
11	Relatório de estudo de estabilidade de um lote do medicamento. Se as mudanças nos atributos de qualidade ou no perfil de impureza do IFA não impactarem na estabilidade do medicamento, poderá, mediante justificativa técnica, ser apresentado o Protocolo de estudo de estabilidade do primeiro lote industrial do medicamento.
12	Documentação referente à mudança do DIFA, conforme Anexo II da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA (desconsiderando a coluna "Tipo de alteração"). Para mudanças para as quais a coluna "documentos" não está preenchida ou aquelas não previstas no Anexo II da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que institui o DIFA, a documentação deve ser compatível com a natureza e complexidade da mudança, considerando: 1. Seções da documentação do IFA diretamente alteradas pela mudança; e 2. Seções da documentação do IFA em que se devem incluir provas para suportar a mudança.
13	CADIFA ou CADIFA revisada, com a declaração de acesso preenchida pelo detentor do DIFA em nome do detentor do registro de medicamento. Caso a mudança do DIFA puder ser implementada por decurso de prazo, dispensa-se a apresentação da CADIFA revisada na petição pós-registro do medicamento.
14	Declaração assinada pelo responsável técnico do detentor do registro do medicamento, atestando que o grau de qualidade do IFA é o mesmo para o qual se emitiu CADIFA. Entende-se como grau de qualidade todas as informações referentes à fabricação (processo de fabricação, rota de síntese), controle de qualidade e embalagem.

ANEXO II

1. MUDANÇAS RELACIONADAS AO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

Considera-se fabricante do IFA ou local de fabricação do IFA, a empresa responsável por uma ou mais etapas de fabricação do IFA. Fica facultado ao(s) fabricante(s) de IFA enviar diretamente à ANVISA, no prazo de 30 (trinta) dias após o protocolo, a documentação relacionada ao IFA, devidamente identificada com o número do processo e expediente a que se relaciona.

Modificações	Condições	Documentos	Tipo de peticionamento
a. mudança de razão social do local de fabricação do IFA	Não deve haver nenhuma mudança na unidade fabril além da razão social.	1	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
b. substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmoquímico	Devem se manter inalterados rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes e especificações do IFA.	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	Implementação imediata. Requer protocolo individual.
c. substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA	Permite-se, concomitantemente, alteração de processo de produção do IFA. Incluem-se os casos de substituição ou inclusão de local de fabricação do IFA do mesmo grupo farmoquímico, quando não se enquadrar no assunto específico do item "b".	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
d. mudança menor de produção do IFA	Não deve haver alteração significativa no perfil qualitativo e quantitativo de impurezas (nenhuma nova impureza acima de 0,10%, nenhuma mudança no limite total de impurezas aprovado e solventes residuais dentro dos limites adotados em compêndios oficiais), bem como alteração das propriedades físico-químicas. Deve se manter inalterada a rota de síntese, isto é, os intermediários permanecem os mesmos e não há novos reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo. As especificações da substância ativa ou intermediários devem se manter inalteradas.	4, 5, 6, 7, 10, 14, 16	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.
e. mudança maior de produção do IFA	Refere-se às mudanças que não se enquadrem nas condições de mudança menor de produção do IFA (item "d").	4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	Requer protocolo individual. Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.
f. mudanças realizadas pelo fabricante do IFA	Refere-se a qualquer inclusão, alteração, substituição ou exclusão de testes, especificações e métodos analíticos feita exclusivamente pelo fabricante do IFA.	18, 19, 20, 21, 22	Implementação imediata. Não requer protocolo individual. HMP.

Documentação	
1	Declaração da empresa fabricante do IFA informando que somente a razão social foi alterada.
2	Lista contendo os nomes e endereços das empresas envolvidas nas diferentes etapas de fabricação, incluindo redução do tamanho de partícula, controle de qualidade e estabilidade do IFA.
3	Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) emitido pela ANVISA para o insumo farmacêutico ativo, objeto de registro, ou cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPFC, desde que satisfatória na última inspeção. No caso de IFA não constantes da lista de prioridades de registro e com fabricação internacional, este documento poderá ser substituído por Cópia do documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação emitido pela autoridade sanitária do país de origem.
4	Declaração de que a validação de processo do IFA foi realizada.
5	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico emitidos pelo fabricante do IFA referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partícula e formas polimórficas.
6	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do IFA emitidos pelo fabricante do medicamento referentes a 1 (um) lote fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote fabricado na condição proposta, incluindo dados do perfil de impurezas, distribuição e limites de tamanho de partícula e formas polimórficas.
7	Laudos analíticos de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento referentes a 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição aprovada e 1 (um) lote produzido com o IFA fabricado na condição proposta.
8	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade do IFA, realizada pelo fabricante do medicamento.
9	Relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade e estabilidade do medicamento.
10	Protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote industrial do medicamento.
11	Relatório de estudo de estabilidade referente a 1(um) lote do medicamento. Para substituição ou inclusão de novo fabricante do IFA (item "c"), quando não houver alteração da rota de síntese, processo de produção, tamanho de lote, material de partida, intermediários, reagentes, solventes, especificações do IFA, perfil qualitativo e quantitativo de impurezas, distribuição de tamanho de partícula e forma cristalina (polimorfismo), incluindo solvatos e hidratos, esta prova pode ser substituída por protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote industrial.
12	Relatório técnico contendo as seguintes informações sobre o IFA: a) nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); b) estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular e massa molecular relativa; c) propriedades físico-químicas: forma física do sal, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa; d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) e respectivo(s) endereço(s); e) documento do órgão oficial sanitário do país de origem informando as atividades autorizadas para o fabricante ou declaração do fabricante do IFA informando que o pais de origem não dispõe de tal documento; f) descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular e estruturas químicas dos materiais de partida e intermediários, com suas respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica; g) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA e suas características e informações sobre impurezas; h) descrição dos testes, limites de especificação e métodos de controle de qualidade do IFA, acompanhado de relatório de validação dos métodos analíticos; i) relatório de estudo de estabilidade do IFA contendo um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou reteste e j) descrição do material de embalagem primária.
13	Avaliação do perfil comparativo de impurezas (entre a condição aprovada e proposta), incluindo a verificação da necessidade de realização de estudo de qualificação de impurezas.
14	Perfil de dissolução comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para formas farmacêuticas em que o perfil de dissolução não é aplicável, apresentar teste de desempenho in vitro comparativo entre a condição atualmente aprovada e a proposta. Para as mudanças "c" e "e", o perfil de dissolução comparativo e demais testes de desempenho in vitro devem ser realizados entre a condição proposta e o medicamento referência.
15	Relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência do medicamento. Quando não ocorrer alterações em propriedades físico-químicas do IFA com potencial impacto em biodisponibilidade, esta prova pode ser dispensada.
16	Relatório técnico contendo descrição da rota de síntese e fluxograma de fabricação do IFA, destacando-se a alteração proposta e respectivos controles das etapas críticas do processo de fabricação.
17	Relatório de estudo de fotoestabilidade.
18	Justificativa do fabricante do IFA para as especificações, quando não compendial.
19	Cópia de nova especificação e/ou novo método analítico emitida pelo fabricante do IFA.
20	Laudo analítico emitido pelo fabricante do IFA referente a 1 (um) lote analisado com a nova especificação, o novo método ou o novo teste.
21	Relatório de validação do método analítico emitido pelo fabricante do IFA.
22	Justificativa do fabricante do medicamento para não realização da mudança no seu controle de qualidade, quando aplicável.