

Atualizações Relacionadas à CADIFA

Seminário CADIFA 2025

18 de novembro

Brasília/DF



Agenda

- Visão Geral
- Andamento da Implementação
- Gerenciamento da Análise
- Documentos Administrativos
- Documentos de Qualidade
- Principais Itens de Exigência
- Triagem
- Fluxos de Análise
- Mudanças do DIFA
- Procedimento Otimizado de Análise
- Desafios



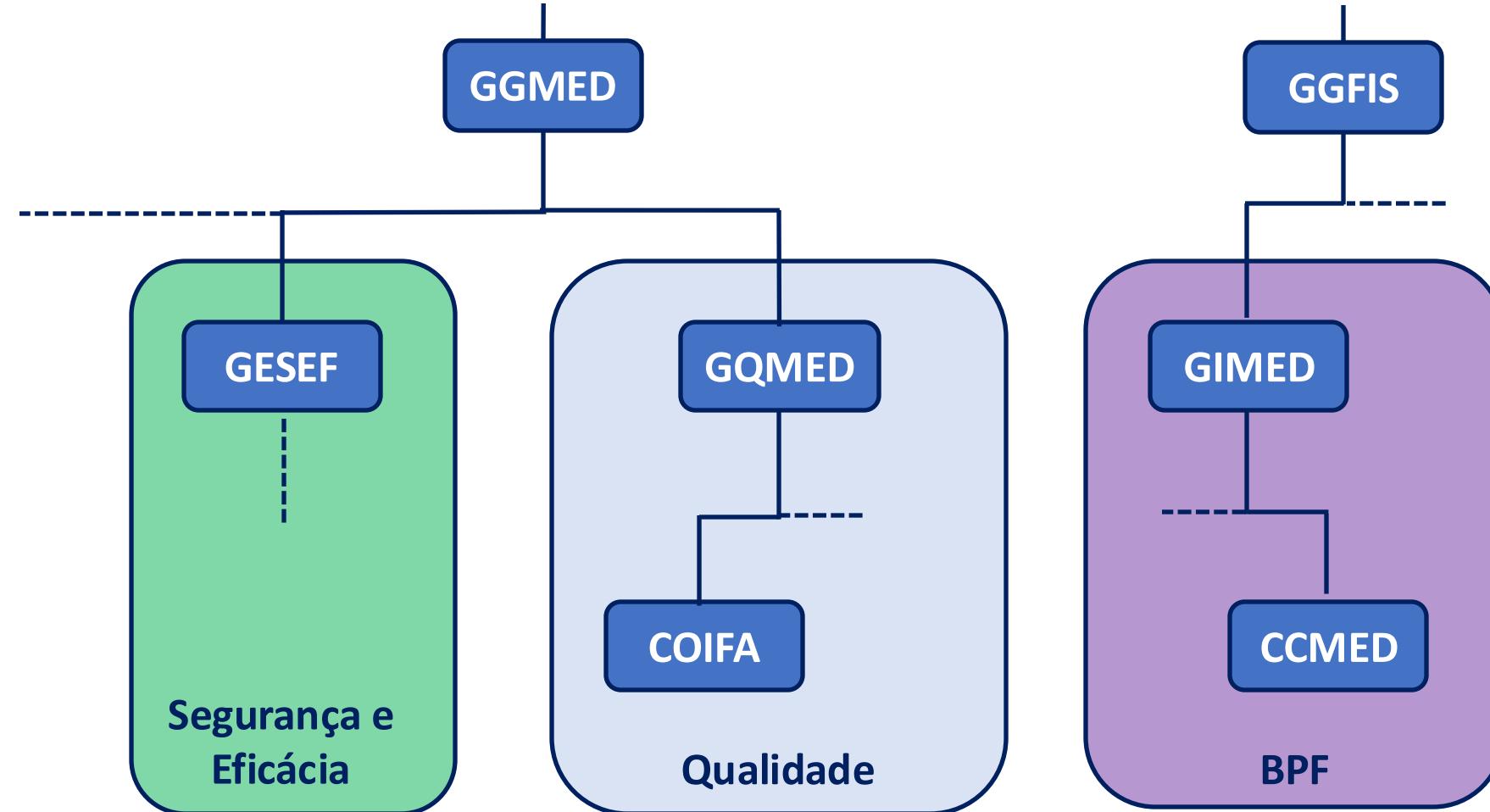
Visão Geral





Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos:

- Análise de qualidade do **Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)** e suas mudanças;
- Emissão e revisão da **Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)**; e
- Cancelar, suspender e revogar a suspensão da CADIFA.

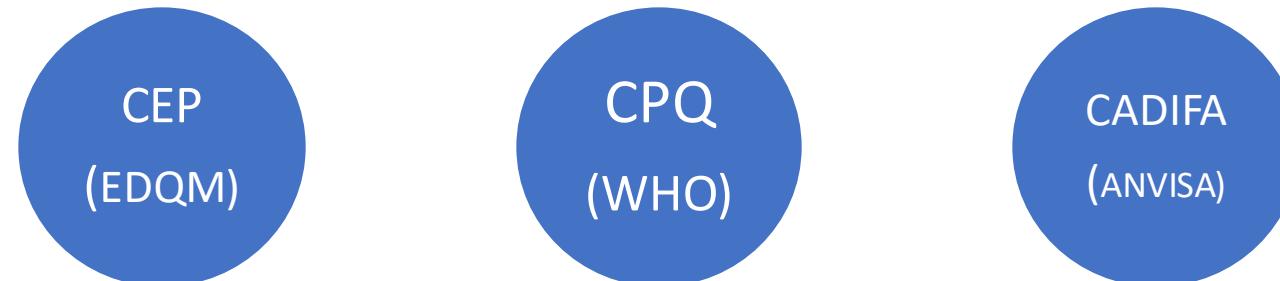




CADIFA

Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA):

- Instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA à RDC 359/2020.
- Aplicável: **IFA sintéticos e semissintéticos utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares.**





CADIFA

- **Não aplicável:** IFA atípico e IFA utilizado na formulação de produto farmacêutico notificado ou enquadrado como produto biológico, fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou medicamento dinamizado.

*Exclusão de IFAs usualmente utilizados em outras classes de medicamentos mas que, em associação, classificam-se como novo, inovador, genérico e similar



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.
- **Detentor da CADIFA:** detentor do DIFA após concessão da CADIFA.



CADIFA – Conteúdo (art. 68, RDC 359/2020)

número e data de emissão da CADIFA

 ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária www.anvisa.gov.br @anvisa_gov
CARTA DE AUTORIZAÇÃO DE DOSE DE INGREDIENTE FARMACÉUTICO ATIVO (CADAFA) LETTER OF AUTHORITY OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT (CADAFA)	
CADAFA No. [Insira o número do processo] Rev. [Insira o nº revista]	
1. Nome [Insira o nome da IFRA português] [Insira os complementos em português] [Insira o nome da IFRA em inglês] [Insira as complementos em inglês]	
1.2 DCB [Insira o nome e código DCB]	1.3 CAS [Insira o número de CAS]
2. Detentor do DIFA DIFA Holder	
2.1 Raio Social da Empresa Cadafa [Insira o Raio Social do detentor da DIFA]	
2.2 CNPJ DIFA Holder (CNPJ) [Insira o número de CNPJ ou DNI]	
2.3 Endereço Address [Insira o endereço da empresa detentora]	
3. Local(s) de fabricação Manufacturing sites	
3.1 Raio Social da Empresa (planta) Cadafa [Raio Social da Empresa Company Name]	
3.2 CNPJ ou Código Único Cadafa [Insira o número do CNPJ] Cadafa [Insira o Código Único]	
3.3 Endereço Address [Insira o endereço completo (bloco, unidade, rua, cidade, país e CEP) em português]	

descrição da embalagem

Agenzia Nazionale di Vigilanza Sanitaria ANVISA		Agenzia Nazionale di Vigilanza Sanitaria ANVISA
4. Especificação Specification		
<p>4.1. Produtos e Serviços Products and Services</p> <p>2. Outras informações relevantes Other relevant information (excluir, se não aplicável)</p>		
<p>Prazo de reteste ou de validade Test date or shelf life needed</p> <p>1. Prazo de validade Shelf life (excluir, se não aplicável)</p> <p>2. Embalagem convencional Commercial packaging (insira o nome da embalagem Primária e Secundária em português) (immediate and secondary in English.)</p> <p>3. Codificação de Conservação Storage conditions Conserver em temperatura ambiente/temperatura com temperatura entre 15 e 25°C Do not store above 25°C Proteger da luz Protect from light. excluir, se não aplicável</p>		
<p>Outras informações relevantes Other relevant information (excluir, se não aplicável)</p> <p>6.1 (Excluir, se não aplicável) Exemplos: Q19 A é higroscópico The API is hygroscopic. Não foi apresentada avaliação de impurezas elementais No elemental impurities assessment was not provided Parâmetro de estabilidade crítico Stability parameter (um) (quando não descartada como atributo crítico de qualidade) Q19 A é tópico com XXX The API is buffered with XXX</p> <p>6.2 (excluir, se não aplicável)</p> <p>6.3 (excluir, se não aplicável)</p>		
<p>Estas informações compõem o conteúdo da CADFA. A alteração delas e aprovação de uma mudança maior determinará a revisão dessa CADFA. <u>Mais informações</u> are the contents of the CADFA. Their change and a major change approval</p>		
<p>7. Declaração de conformidade Declaration of Conformity (insira o nome da entidade de avaliação, seu processo, se mesmo realizou o teste ou não, se é de validade, se é de fabricação, se é de processamento, se é de inspeção e se é de revisão)</p> <p>CADFA No. (insira o número do processo) Rev. (insira o número de revisão) de 3 de outubro de 2025 FORM-646-PO-ANVISA-104 - Modelo da CADFA, Versão 00</p>		

condições de armazenamento do IFA
prazo de reteste ou validade do IFA

especificação do IFA


ANVISA

Agência
Nacional de Vigilância Sanitária
National Health Surveillance Agency

Anexo 1: Formulário de RA
Anexo 1: Specimen of the API

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

→ razão social e endereço dos locais de fabricação

razão social e endereço do detentor do DIFA

nome e número de DCB e CAS do IFA



CADIFA – Conteúdo (art. 68, RDC 359/2020)

CARTA DE ADEQUAÇÃO DE DÓSSE DE INSUMO FARMACÉUTICO ATIVO (CADIFA)
LETTER OF SUITABILITY OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT (CADIFA)

1. IFA | API

1.1 [Nome | Name] [Insira o nome do IFA português] [Insira os complementos em português] [Insira o nome do IFA em inglês] [Insira os complementos em inglês]

1.2 [DCB | Insira o nome e código DCB] 1.3 [CAS | Insira o número do CAS]

2. Detentor do DIFA | DIFA Holder

2.1 [Razão Social da Empresa | Company Name] [Insira a razão social do detentor do DIFA]

2.2 [CNPJ | Insira o número do CNPJ ou DNI]

2.3 [Endereço | Address] [Insira o endereço da empresa detentora]

3. Local de fabricação | Manufacturing site

Responsabilidade | Responsibility [Detinente | Owner] (check)

3.1 [Razão Social da Empresa (plantil) | Company Name (plantil)] [Insira a razão social da Empresa (plantil) | Company Name]

3.2 [CNPJ ou Código Único | CNPJ or Manufacturer Number] [Insira o número do CNPJ ou Anvisa's DNI]

3.3 [Endereço | Address] [Insira o endereço completo (bloco, unidade, rua, cidade, país e CEP) em português]

*se houver mais de um local de fabricação, copiar a tabela acima, se não, excluir

CADIFA No. [Insira o número do processo] Rev. [Insira a versão] de 3 de novembro de 2020
FORM-646-POP-1-ANVISA-164 - Modelo de CADIFA, Versão 00

1

4. Especificação | Specification

4.1 [ANEXO 1 | ANNEX 1]

4.2 [Outras informações relevantes | Other relevant information] (excluir, se não aplicável)

5. Prazo de restante ou de validade | Expiry or shelf life period

5.1 [Prazo | Period] [Insira um | Choose one] (Insira o prazo) [Enter the deadline] meses | months

5.2 [Embalagem comercial | Commercial package] [Insira o nome da embalagem Primária e secundária em português] [Insira a secundária em inglês]

5.3 [Cuidados de armazenamento | Storage conditions] [Insira o tempo de armazenamento ambiente com temperatura entre 15 e 30°C | Do not store above 30°C]
Proteger da luz | Protect from light, excluir, se não aplicável

6. Outras informações relevantes | Other relevant information (excluir, se não aplicável)

(Excluir, se não aplicável) Exemplo:
O IFA é higroscópico | The API is hygroscopic

6.1 [Não é aplicável | Not applicable] (check)

Palavras-Forma II | Polymorphic Form (quando não descartado como atributo crítico de qualidade)

6.2 [excluir, se não aplicável]

6.3 [excluir, se não aplicável]

Estas informações compõem o conteúdo da CADIFA. A alteração delas e aprovação de uma mutação maior determinará a revisão desta CADIFA.
These information are the content of the CADIFA. Their change and a major change approval of mutation must determine a revision of this CADIFA.

Assinatura e data de inserção da nova CADIFA - número de referência da processa, no bloco de inserção novo IFA (excluir, se não for IFA principal) [Insira a nova CADIFA]

CADIFA No. [Insira o número do processo] Rev. [Insira a versão] de 3 de novembro de 2025
FORM-646-POP-1-ANVISA-164 - Modelo de CADIFA, Versão 00

2

Informações relevantes consideradas na avaliação do DIFA:

a) Seleção de IFA

b) Análise de matéria-prima de origem humana ou animal na fabricação do IFA.

c) Análise de matéria-prima de origem humana ou animal na fabricação de atributos críticos de qualidade, tendo em vista o uso do IFA em solução, se não aplicável, excluir

d) Atenção especial ao IFA, se não houver exigência (excluir, se não aplicável, excluir)

e) A Mudança [Change] [Change number] (exemplo nº [Nº expediente]: assunto: [Edição e descrição do assunto] foi analisada em conjunto com a solicitação inicial de aprovação de IFA, se não houver exigência)

It was considered for the examination of the IFA:

a) a maximum daily dose of [value] of [value] mg

b) a maximum daily dose of [value] of [value] mg

c) the absence of materials of human or animal origin in the manufacturing process of the IFA

d) the absence of materials of human or animal origin in the manufacturing process of the IFA

e) the use of the IFA in solution dosage form, if not applicable, exclude

3) The use of the IFA in solution dosage form, if not applicable, exclude

3) The Change [Change number] (explanation nº. [file number] - subject [Edição e descrição do assunto] was included in this CADIFA revision. < se não aplicável, excluir >

do anexo 1 da Resolução - RDC nº 359/2020.

These information are updated in the approved DIFA, according to changes in annex 1 of Resolution - RDC nº 359/2020.

O IFA deve ser fabricado de acordo com a DIFA aprovada e com os requisitos de boas práticas de fabricação de IFA.

O IFA deve ser fabricado de acordo com a DIFA aprovada e com os requisitos de boas práticas de fabricação de IFA.

O não cumprimento dessas disposições tornará esta CADIFA inválida.

Failure to comply with these provisions will render this letter void.

Brasília, 3 de novembro de 2025.

Gerência-Geral de Medicamentos

CADIFA No. [Insira o número do processo] Rev. [Insira a versão] de 3 de novembro de 2025
FORM-646-POP-1-ANVISA-164 - Modelo de CADIFA, Versão 00

3

Declaração de Acesso | Declaration of Access

Nós, [Insira a razão social do detentor do DIFA], autorizamos o uso da CADIFA No. [Insira o nº processo] Rev. [Insira a versão] como parte do registro/uso/registro de medicamento ou processo e declaramos que não houve mudança significativa no DIFA desde a emissão desta CADIFA.

2) [Insira a razão social do detentor do DIFA]. I hereby authorize the use of CADIFA No. [Insira o nº processo] Rev. [Insira a versão] as part of the marketing authorisation or post-approval change application described below and certify that no significant change has been made to the DIFA since the issue of this CADIFA.

Detentor/Holder de registro de medicamento | Marketing authorisation holder

Nome e registro de medicamento(s), se disponível:
Nome e número de medicamento(s), se disponível:
Nome e número de medicamento(s), se disponível:

Data e assinatura do detentor da CADIFA
Data and signature of the CADIFA holder

CADIFA No. [Insira o número do processo] Rev. [Insira a versão] de 3 de novembro de 2025
FORM-646-POP-1-ANVISA-164 - Modelo de CADIFA, Versão 00

4

Anexo 1: Especificação do IFA
Anexo 1: Specification of the IFA

CADIFA No. [Insira o número do processo] Rev. [Insira a versão] de 3 de novembro de 2025
FORM-646-POP-1-ANVISA-164 - Modelo de CADIFA, Versão 00

5

Dose máxima diária

Via de administração do SAR

Presença de matéria-prima de origem humana ou animal

Se tamanho de partícula e polimorfismo são atributos críticos de qualidade

Se o IFA está no escopo do ICH M7

outras informações consideradas relevantes



Pergunta

Na CADIFA consta a dose máxima diária do IFA como outras informações relevantes. Caso seja possível trabalhar com uma dose maior, qual caminho para seguir com a atualização desta informação na CADIFA?

A dose máxima diária (DMD) que consta na CADIFA é um item informativo e não faz parte do conteúdo da CADIFA. Refere-se à DMD de medicamento registrado no Brasil ou indicada pelo detentor do DIFA, a que for mais crítica (maior). Caso não tenha sido a DMD solicitada pelo detentor do DIFA, poderá solicitar retificação. Caso seja uma nova DMD, é necessário avaliar o impacto na especificação do IFA e, caso aplicável, peticionar as mudanças correspondentes.

P&R RDC
359/2020
2^a edição



Pergunta

O campo para declaração de acesso da CADIFA pode ser preenchido pelo detentor do DIFA somente com o nome do cliente para que ele possa usar esta CADIFA de forma geral (em mais de um produto) ou precisa especificar o medicamento de forma que cada produto tenha uma cópia específica da CADIFA?

Atualmente, conforme modelo vigente, a declaração de acesso da CADIFA deve ser preenchida para cada medicamento.

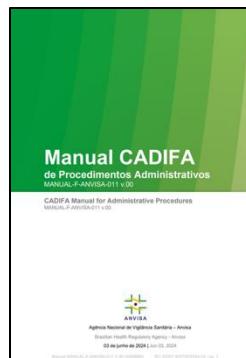
A exclusão da informação do nome do medicamento da CADIFA poderá ser avaliada em momento adequado.



Pergunta

A CADIFA não poderia ter o código da rota do IFA, já que é uma informação que não muda ao longo do ciclo de vida do DIFA?

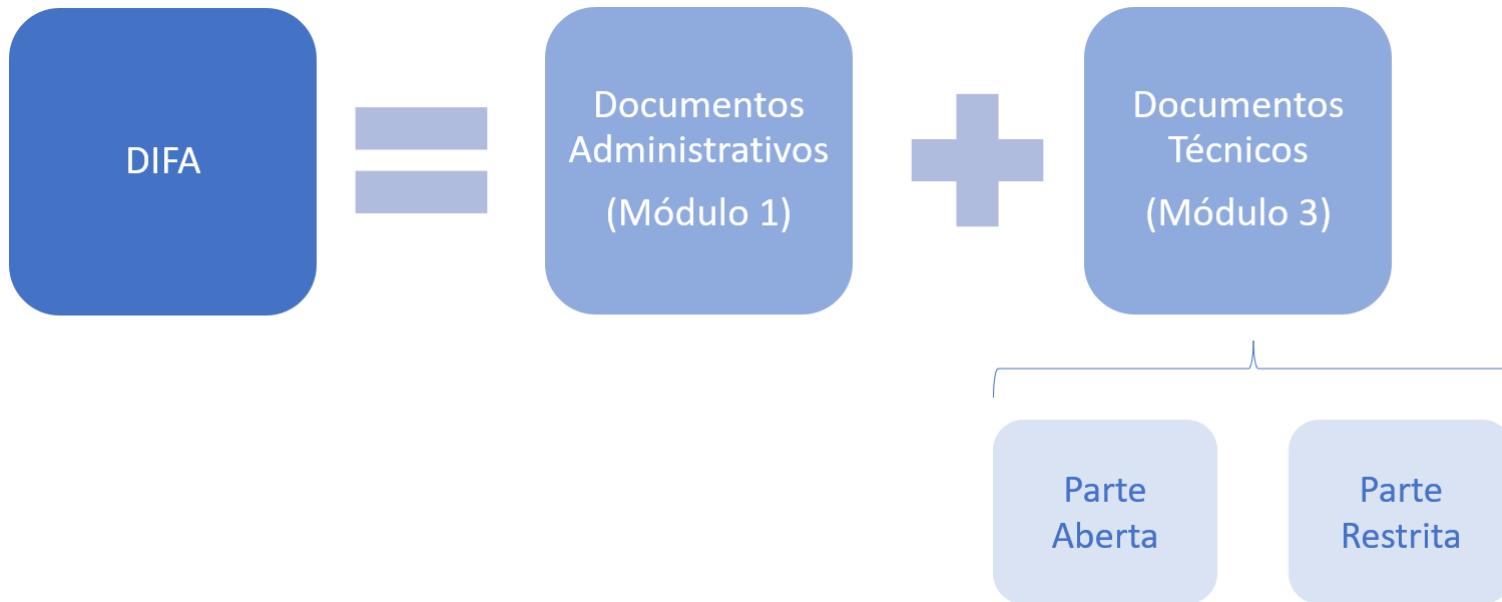
No campo 1.2.1 do FP da submissão inicial, o detentor do DIFA pode requerer um complemento de nome para o nome DCB do seu IFA a ser incluído na CADIFA (ex., tamanho de partícula, forma polimórfica, esterilidade, etc.). Ademais, ele é importante para diferenciar o DIFA Semelhante do DIFA original. Por exemplo, ele pode representar uma característica física do IFA (forma polimórfica II, etc.) ou um processo alternativo (processo 2, local X, código específico, etc.).





DIFA - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo

Conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um IFA.





DIFA - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo

- ICH Q1A(R2)/Q1B/Q1D/Q1E
 - ICH Q2(R1) Validação de métodos analíticos em conformidade com RDC 166/2017 ou ICH Q2
 - ICH Q3A(R2)
 - ICH Q3C(R6)
 - ICH Q3D(R1) RDC 359/2020, Anexo I
 - ICH Q6A
 - ICH Q11
 - ICH M7(R1)
- Com SAR
- Sem SAR

Art. 11, RDC 359/2020



ASMF
(EMA)

DMF
(FDA)

APIMF
(WHO)

DIFA
(ANVISA)

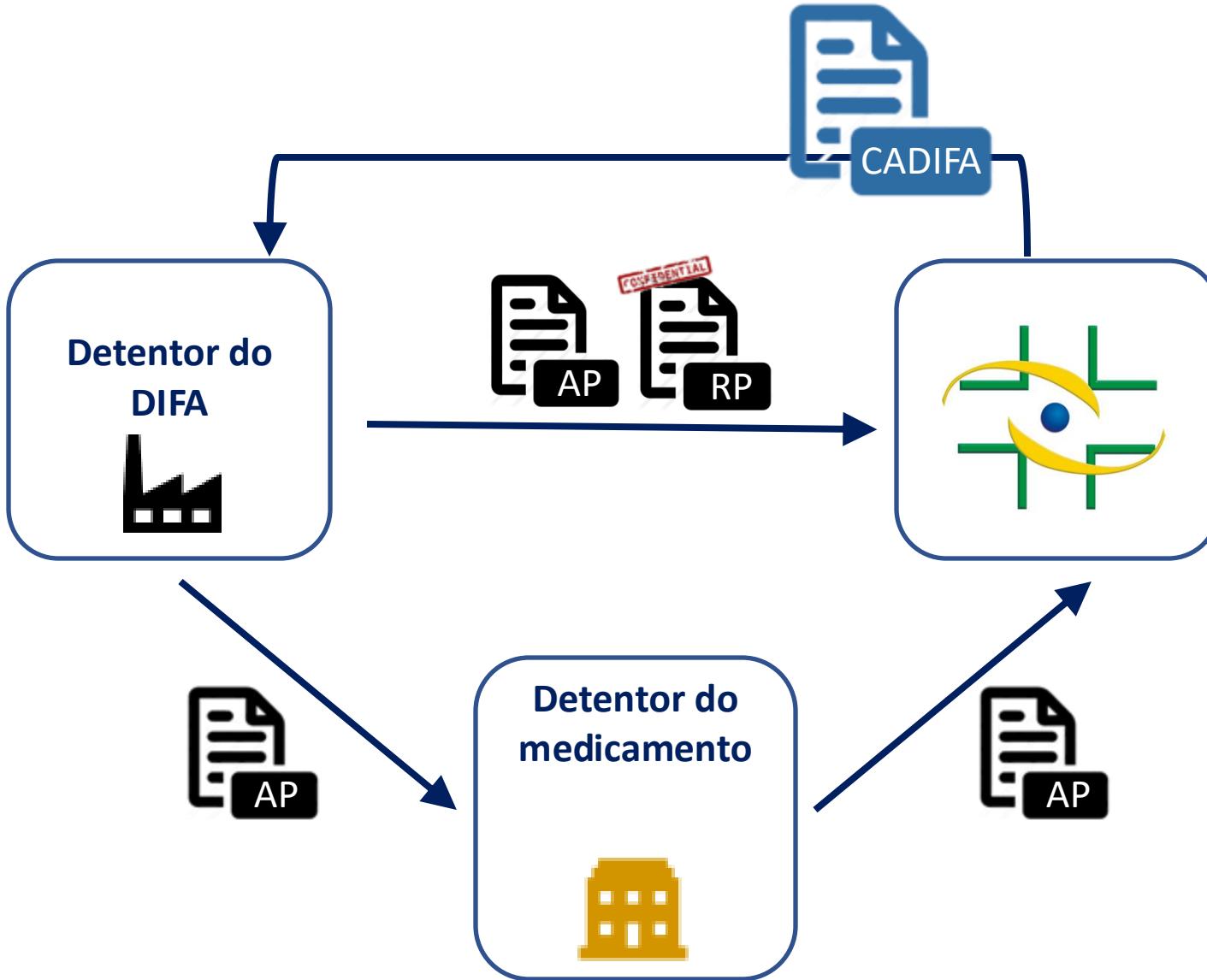


Resumo

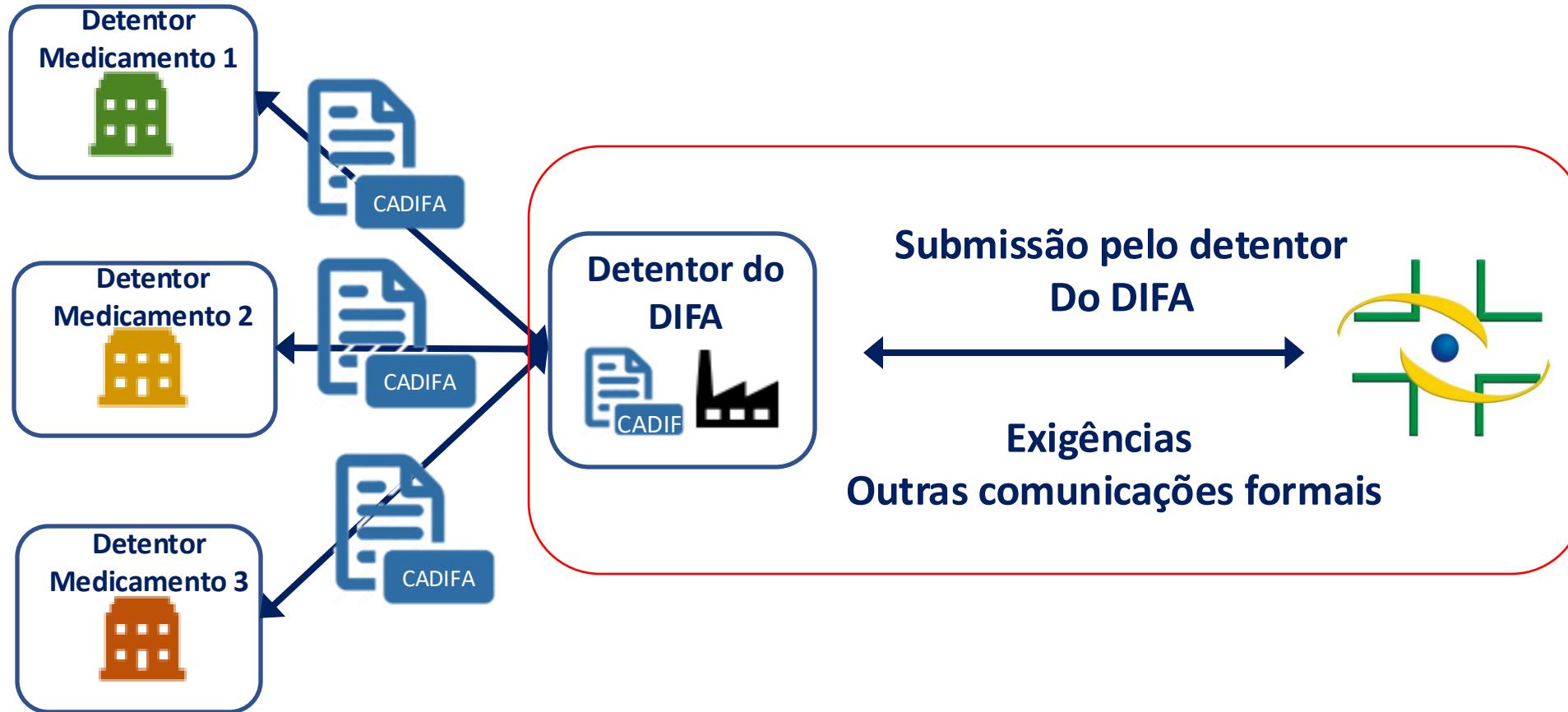
Objetivos do modelo CADIFA:

- Análise centralizada (maior harmonização da análise técnica);
- Submissão única do DIFA;
- Norma única para a regulação de todos os IFAs;
- Harmonização internacional (internalização dos Guias ICH e do modelo EDQM). A documentação técnica exigida segue a estrutura e requisitos técnicos internacionais (formato CTD);
- Comunicação direta com detentores do DIFA;
- Conexão com as normas de registro e pós-registro de medicamento

Resumo

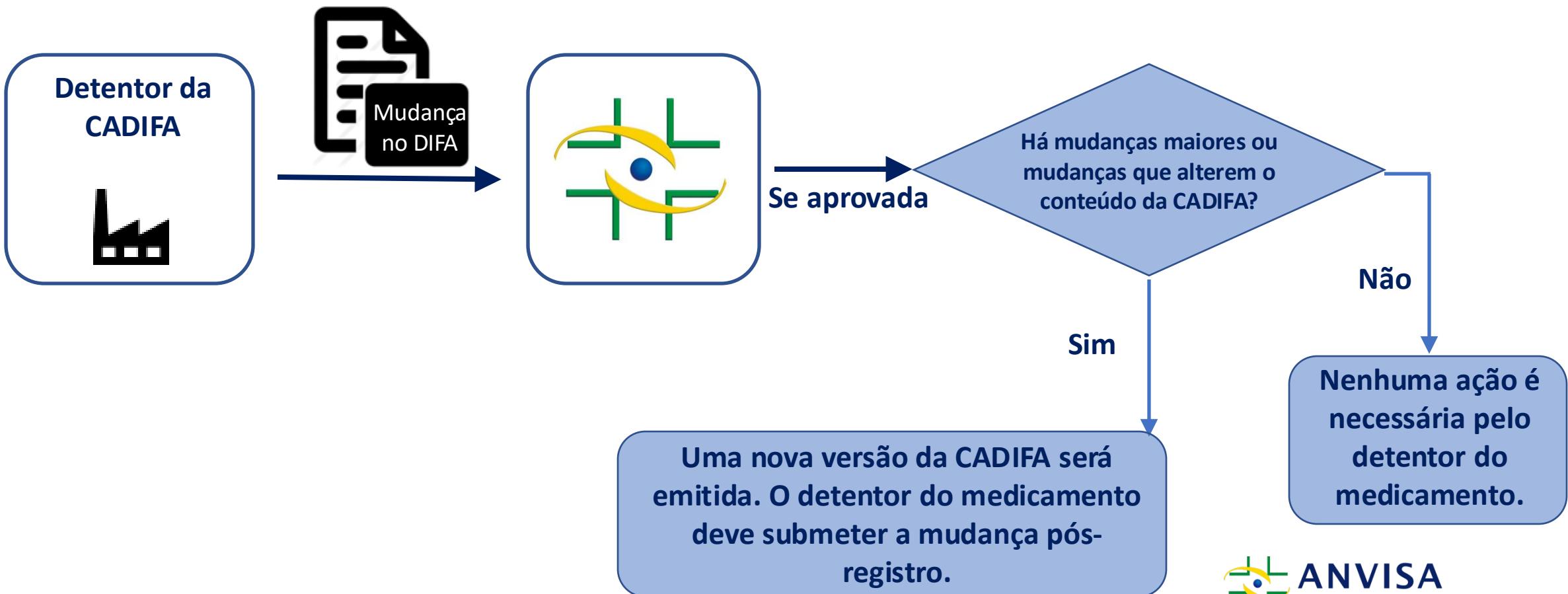


Resumo



Resumo

- Mudança – CADIFA Revisada – Pós-Registro de Medicamento



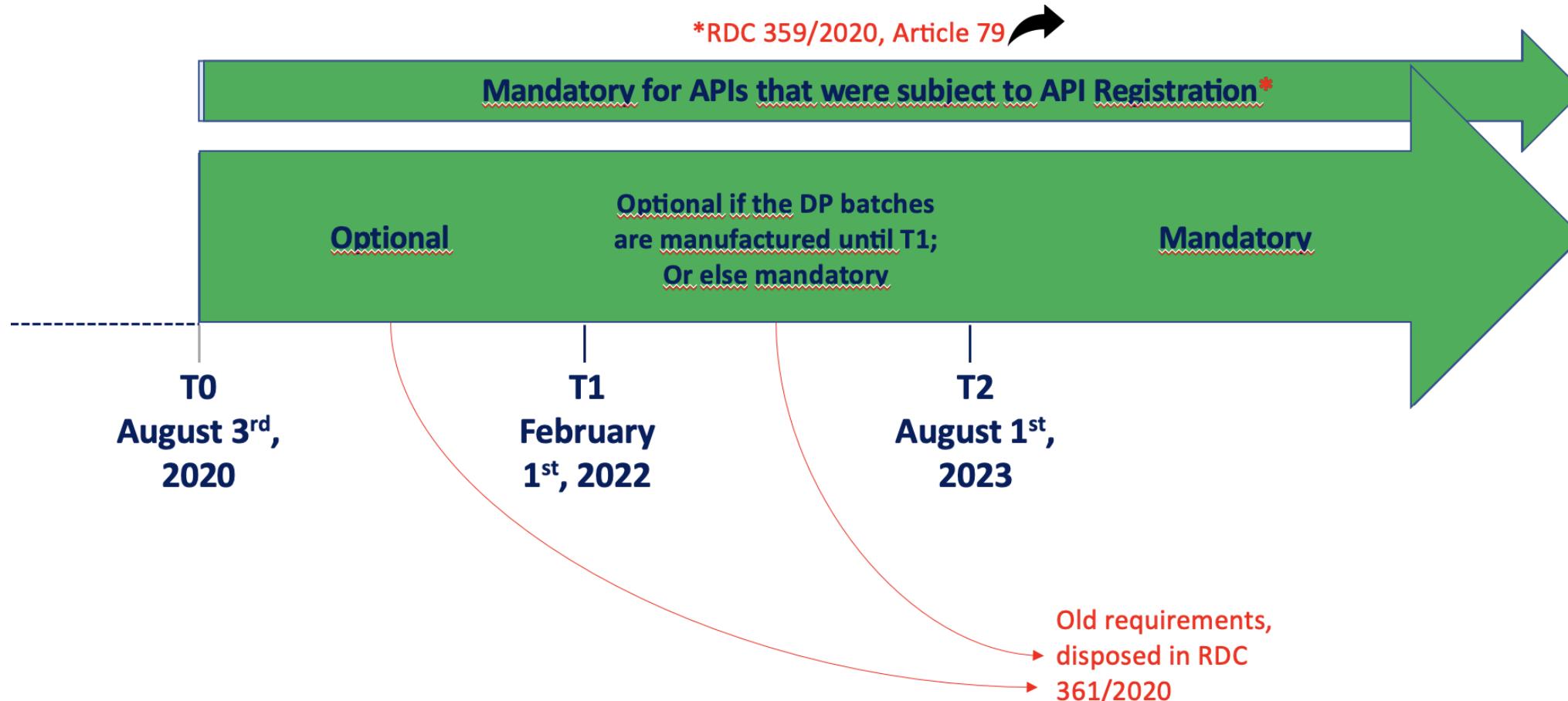


Andamento da Implementação





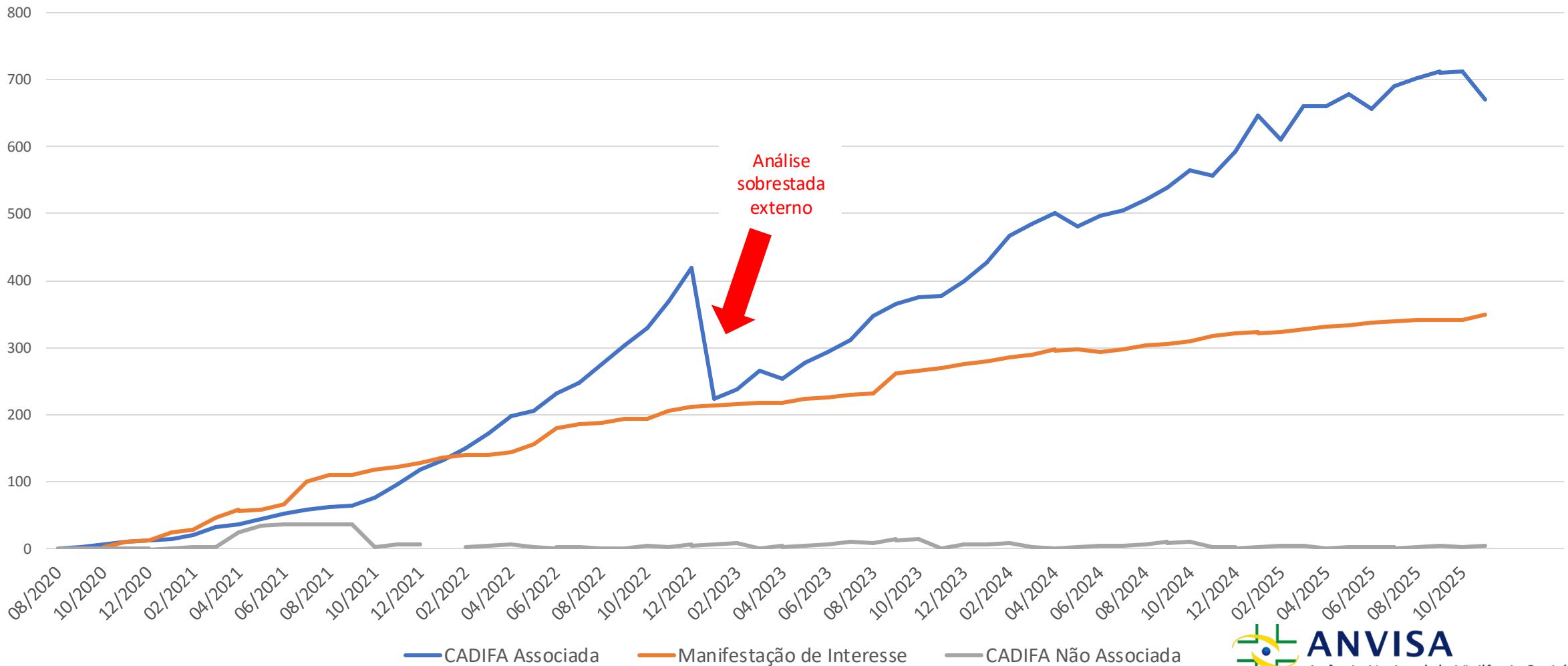
Transitoriedade Modelo obrigatório





Listas CADIFA

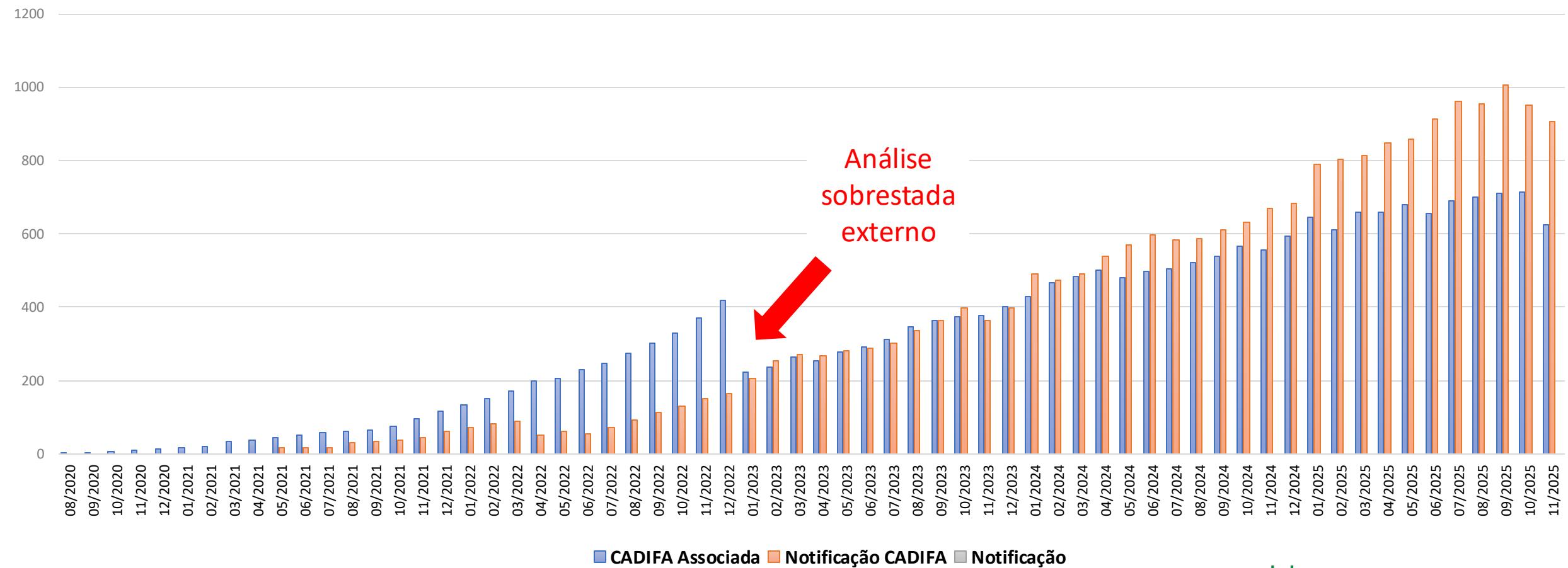
Listas CADIFA





Notificação CADIFA

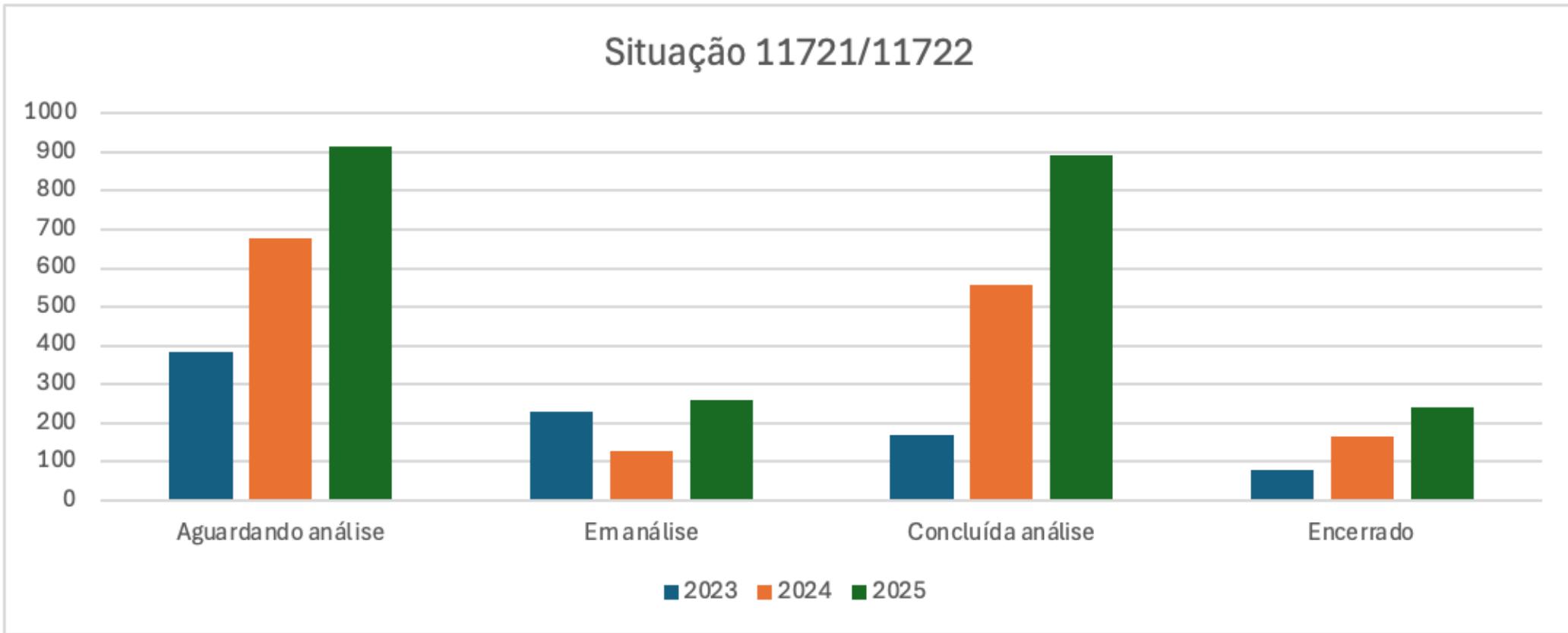
Lista CADIFA Associada x Fila Notificação de CADIFA



■ CADIFA Associada ■ Notificação CADIFA ■ Notificação



Notificação CADIFA





Pergunta

Recentemente as empresas tem sido contactadas via Oficio, sendo solicitado que a ‘Notificação do Processo da CADIFA’ seja realizado para cada solicitação de CADIFA.

Esta orientação não foi encontrada em nenhum material disponibilizado pela ANVISA (RDC 359/2020, RDC 361/2020, Manual CADIFA, Perguntas e Respostas e apresentações e notas disponibilizadas no site da Agência), até o momento.

Para os casos em que as empresas não receberam Oficio solicitando a ressubmissão da ‘Notificação do Processo da CADIFA’ separadamente para cada solicitação de CADIFA, a ANVISA realizará a análise para todas as CADIFAs sinalizadas na notificação? Caso negativo, como as empresas poderão saber qual a CADIFA foi considerada pela ANVISA e que consta para análise na fila de CADIFA?

Caso a Anvisa não tenha enviado Ofício, só foi considerada uma solicitação de CADIFA. Para saber qual a CADIFA considerada, enviar questionamento a COIFA.



Notificação CADIFA

Objetivo: indicar solicitação de CADIFA que é parte do registro/pós-registro de medicamento

(1 Notificação : 1 CADIFA)

Seminário
CADIFA
2023
2024

Quem peticiona: solicitante/detentor de registro de medicamento

11721 - Registro - Notificação do Processo da CADIFA

11722 - Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA

Quando: CADIFA ainda não emitida.

*Não precisa ser petionada:

- CADIFA emitida
- registro ou pós-registro não requer CADIFA válida para ser aprovado
- Clone



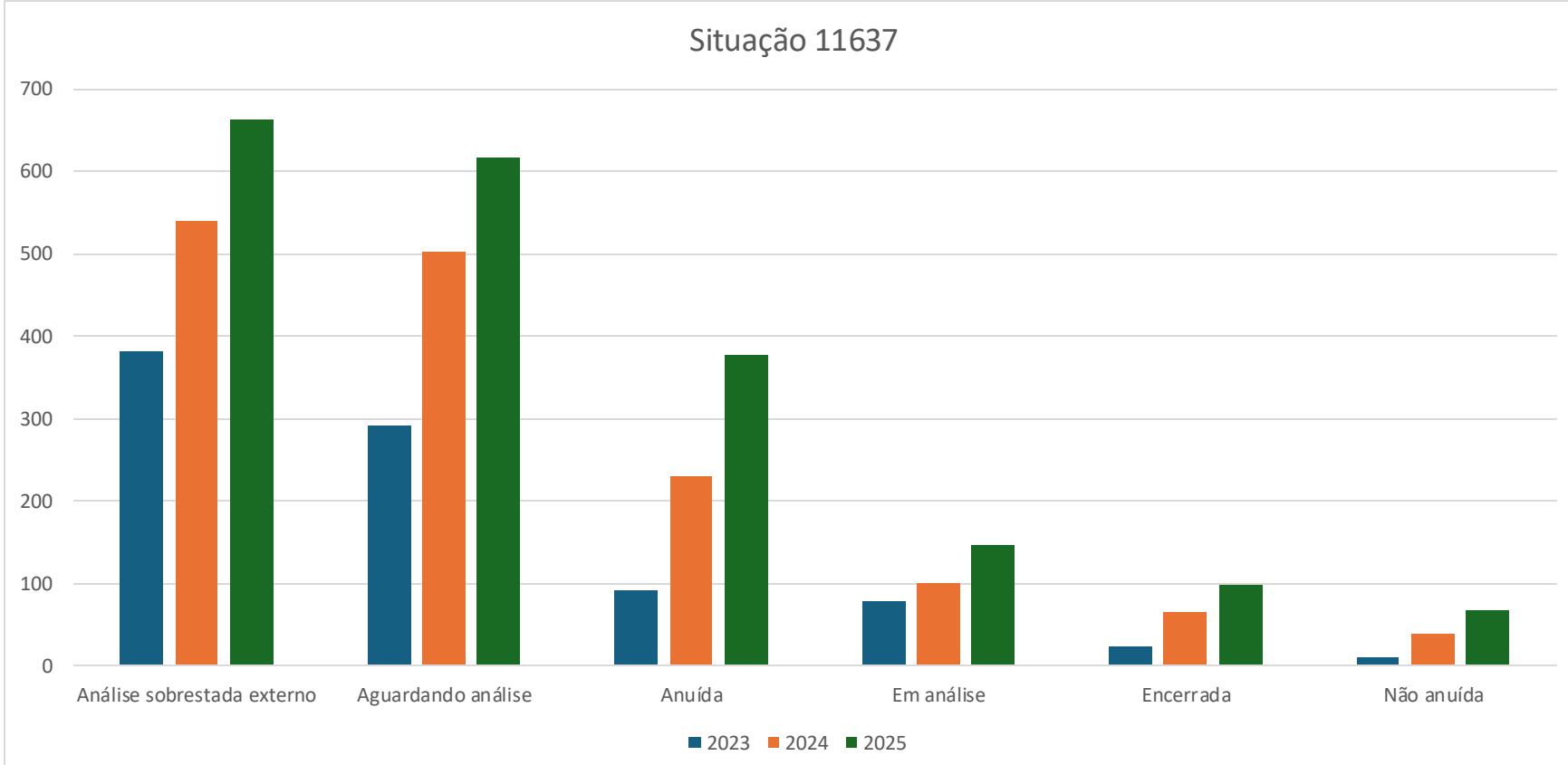
Pergunta

Para os casos de registro ou pós-registro medicamentos que utilizarão a mesma solicitação de CADIFA, é realizada a ‘Notificação do Processo da CADIFA’ em cada registro ou pós-registro de medicamento, aparecendo mais de uma ‘Notificação do Processo da CADIFA’ na ‘Fila de Notificação de CADIFA’ para mesma solicitação de CADIFA. Para esses casos, quando há a conclusão da análise da solicitação de CADIFA é atualizada a situação da primeira ‘Notificação do Processo da CADIFA’ ou de todos os expedientes de ‘Notificação do Processo da CADIFA’ atrelados à solicitação de CADIFA com análise concluída?

Todas as notificações tem a situação atualizada para “concluída análise” quando da conclusão da análise da solicitação de CADIFA correspondente.



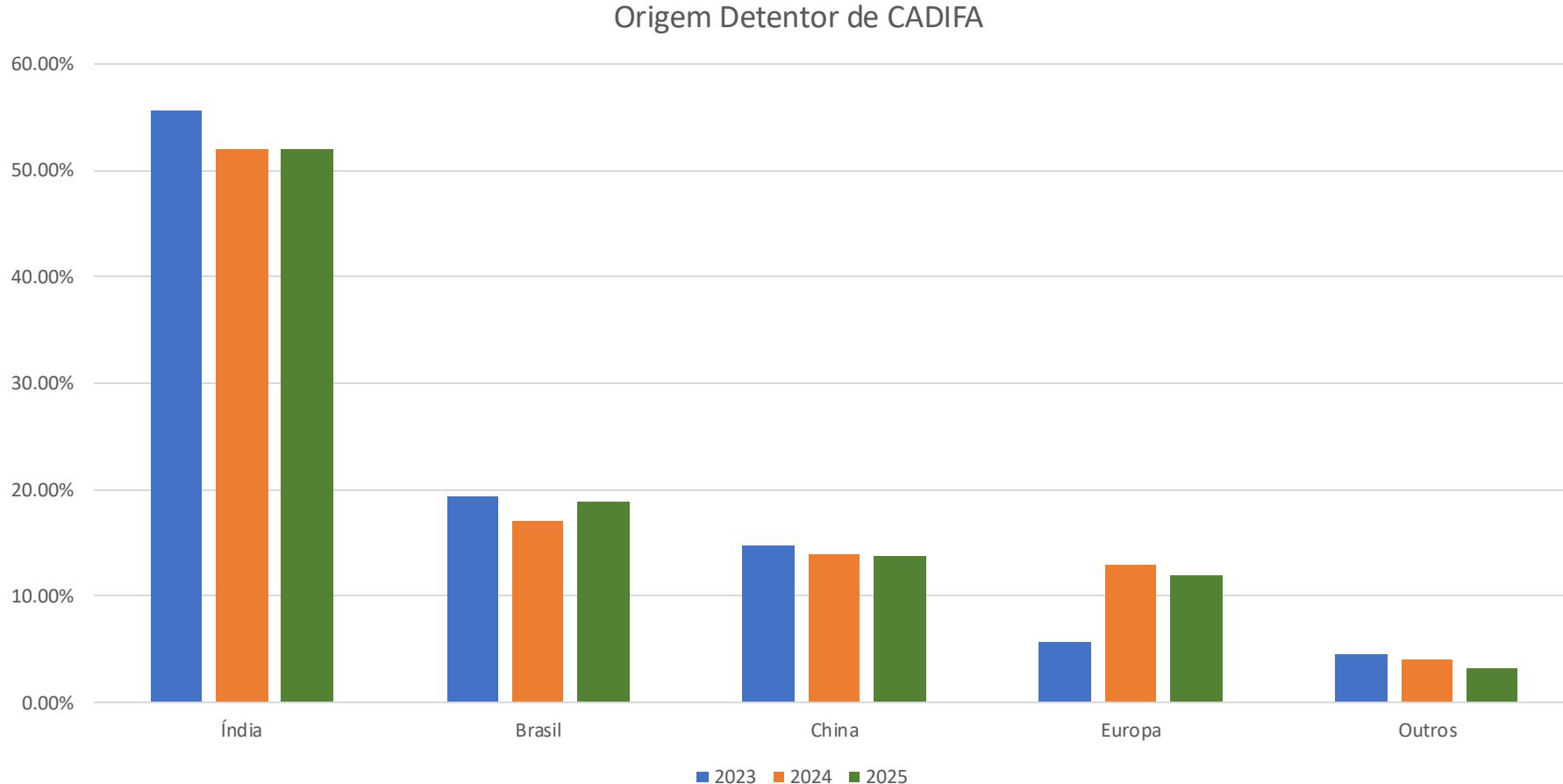
Solicitação de CADIFA



	2023	2024	2025
CADIFAs	88	230	377



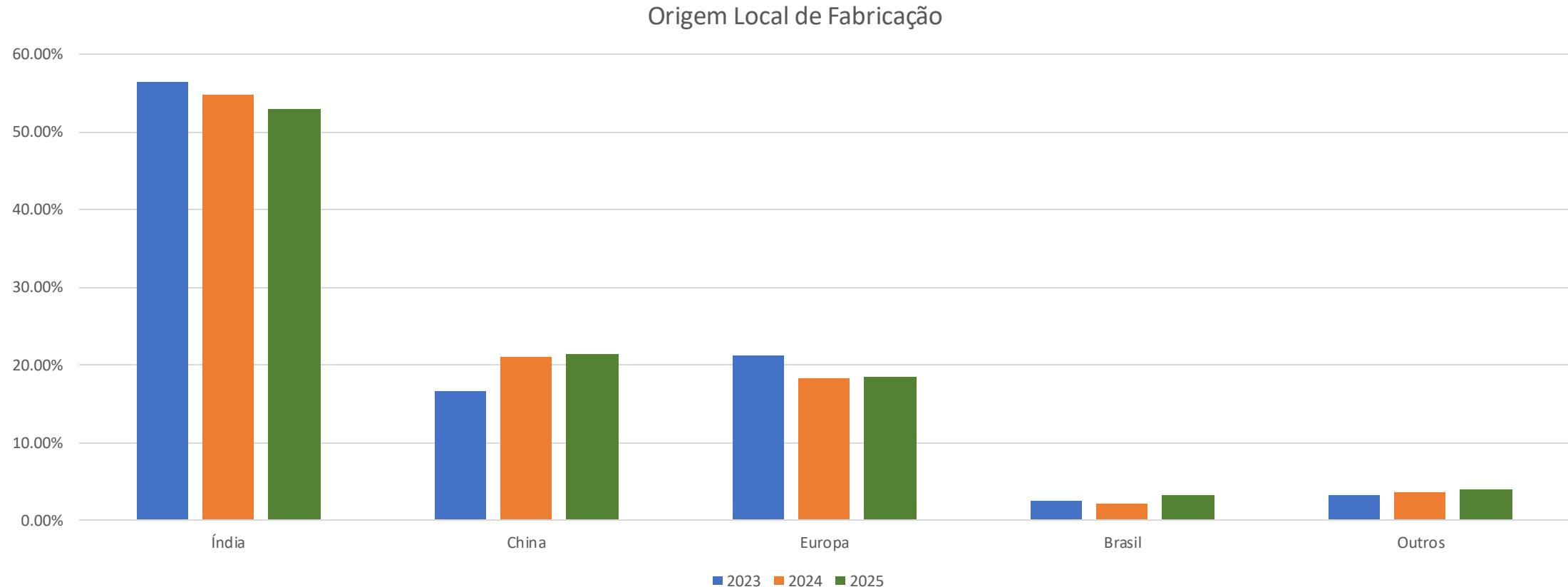
Detentor de CADIFA



	2023	2024	2025
CADIFAs	88	230	377
Detentores	54	123	181



Local de Fabricação em CADIFA



	2023	2024	2025
CADIFAs	88	230	377
Locais	156	221	339



IFA com CADIFA



	2023	2024	2025
CADIFAs	88	230	377
Locais	75	160	246



CADIFA : Registro de Medicamento

CADIFAS ANUÍDAS EM REGISTROS MEDICAMENTOS DEFERIDOS

	2023	2024	2025
Qtde. CADIFAs	51	171	258
Qtde. IFAs	34	128	180
Qtde. Medicamentos	84	344	510
Proporção	1,64	2,01	1.97
Proporção Máxima	1 CADIFA : 8 Medicamentos	1 CADIFA : 12 Medicamentos	1 CADIFA : 19 Medicamentos



Gerenciamento de Análise





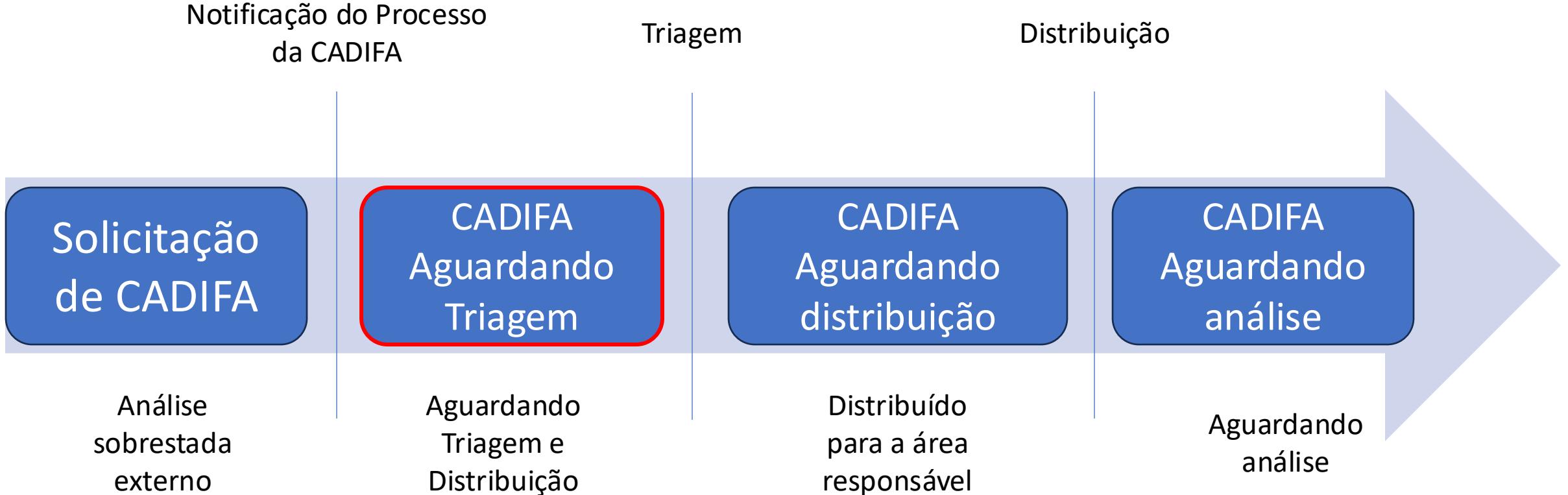
Pergunta

Existe uma padronização ou uma média de tempo estabelecida pela ANVISA para as mudanças de status durante a avaliação das CADIFAs? Especificamente, há um prazo previsto entre a submissão do processo e a realização da triagem e distribuição para a área técnica responsável?

Atualmente, não existe essas informações consolidadas. A expectativa da área é que as triagens ocorram em até 30 (trinta) dias após a vinculação da solicitação de CADIFA ao registro ou pós-registro de medicamento, ou seja, após a mudança de situação .



Gerenciamento de análise





Pergunta

Existe a intenção de separação das petições em filas de análise (registro e pós registro) além do tipo (ordinária, priorizada, doença rara)? A separação das filas é importante para fornecer transparência e previsibilidade na fila de análise das petições que aguardam análise da CADIFA.



Pergunta (primeira parte)

Transparência nos tempos de análise frente as filas disponibilizadas pela ANVISA

- **Para registros:**

Até o momento não há ‘Fila de Notificações de CADIFA Vinculadas a Registro’, não sendo possível as empresas terem visibilidade sobre os possíveis tempos de análise e sem previsibilidade para a conclusão das análises de registro vinculadas à notificação da CADIFA. Há previsão para disponibilização desta fila? Ou há previsão destas notificações serem incluídas na mesma fila hoje já existente para pós-registros?



Fila de solicitação de CADIFA (11637)

Fila de Registro⁸

DETALHAMENTO DAS FILAS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

694

Data de Entrada	Processo	Código	Assunto	Situação atual	Reanálise por Recurso	Posição GQMED	Posição GESEF	Posição GESEF - Impurezas	Posição CBRES	Posição CETER	Posição COIFA
11/12/2025	25351209570202571	155	GENERICO - Registro de Medicamento	Petição priorizada e aguardando análise técnica	Não	719			371	215	566
11/10/2025	25351207151202502	155	GENERICO - Registro de Medicamento	Distribuído para a área responsável	Não	716			370	212	559
11/10/2025	25351207152202549	155	GENERICO - Registro de Medicamento	Distribuído para a área responsável	Não	715			369	214	555
11/10/2025	25351207153202593	150	SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	Distribuído para a área responsável	Não	717					563
11/10/2025	25351207155202582	150	SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	Distribuído para a área responsável	Não	718					564

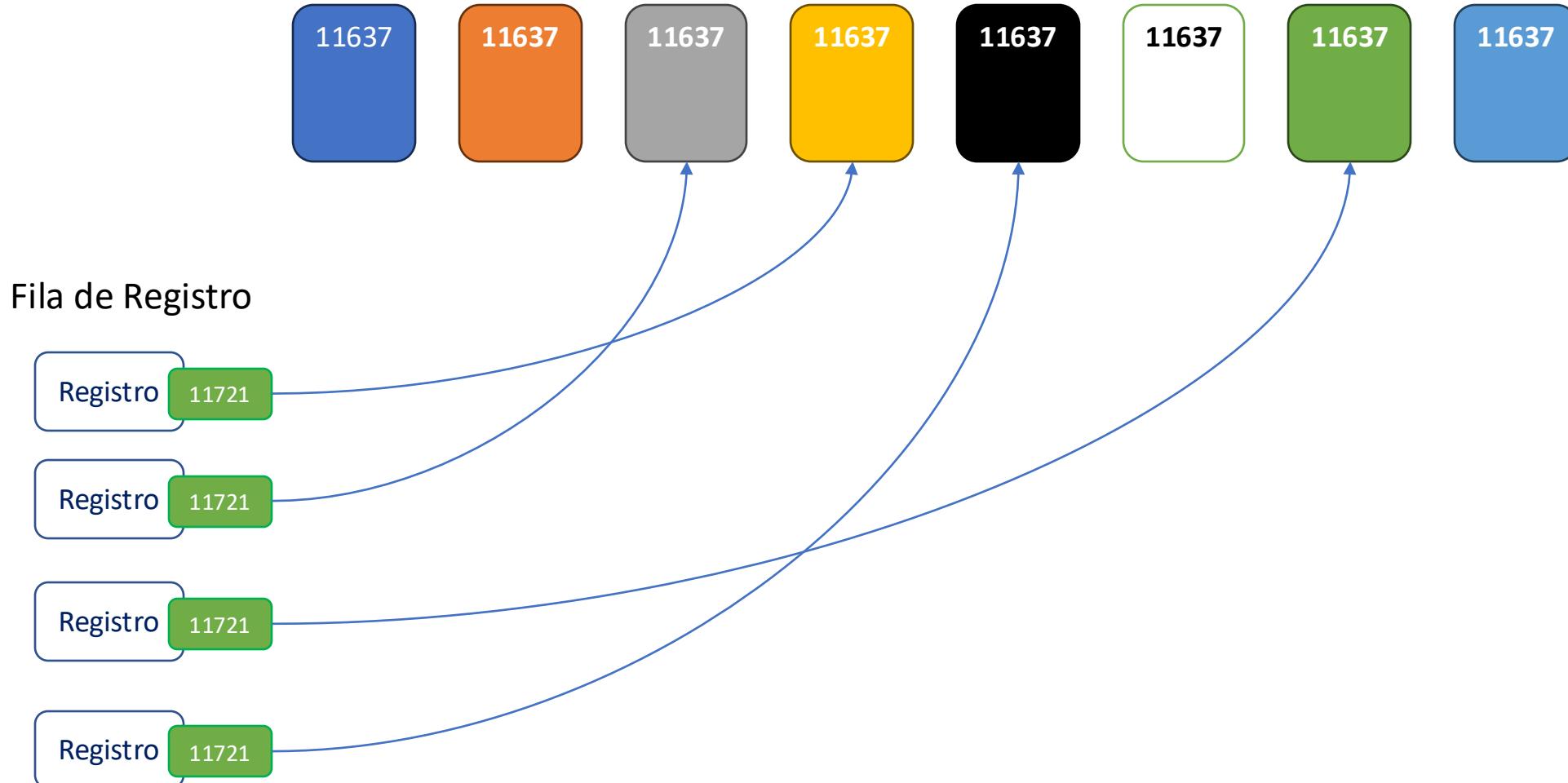
972

Área	Expediente	Código	Assunto	Situação atual	Priorizado	Posição na área para distribuição
COIFA	4957108227	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	1
COIFA	0038878235	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	2
COIFA	0051237231	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	3
COIFA	0058189254	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	4
COIFA	0008425235	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	5
COIFA	0086403230	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	6
COIFA	0187500231	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área	Não	7

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

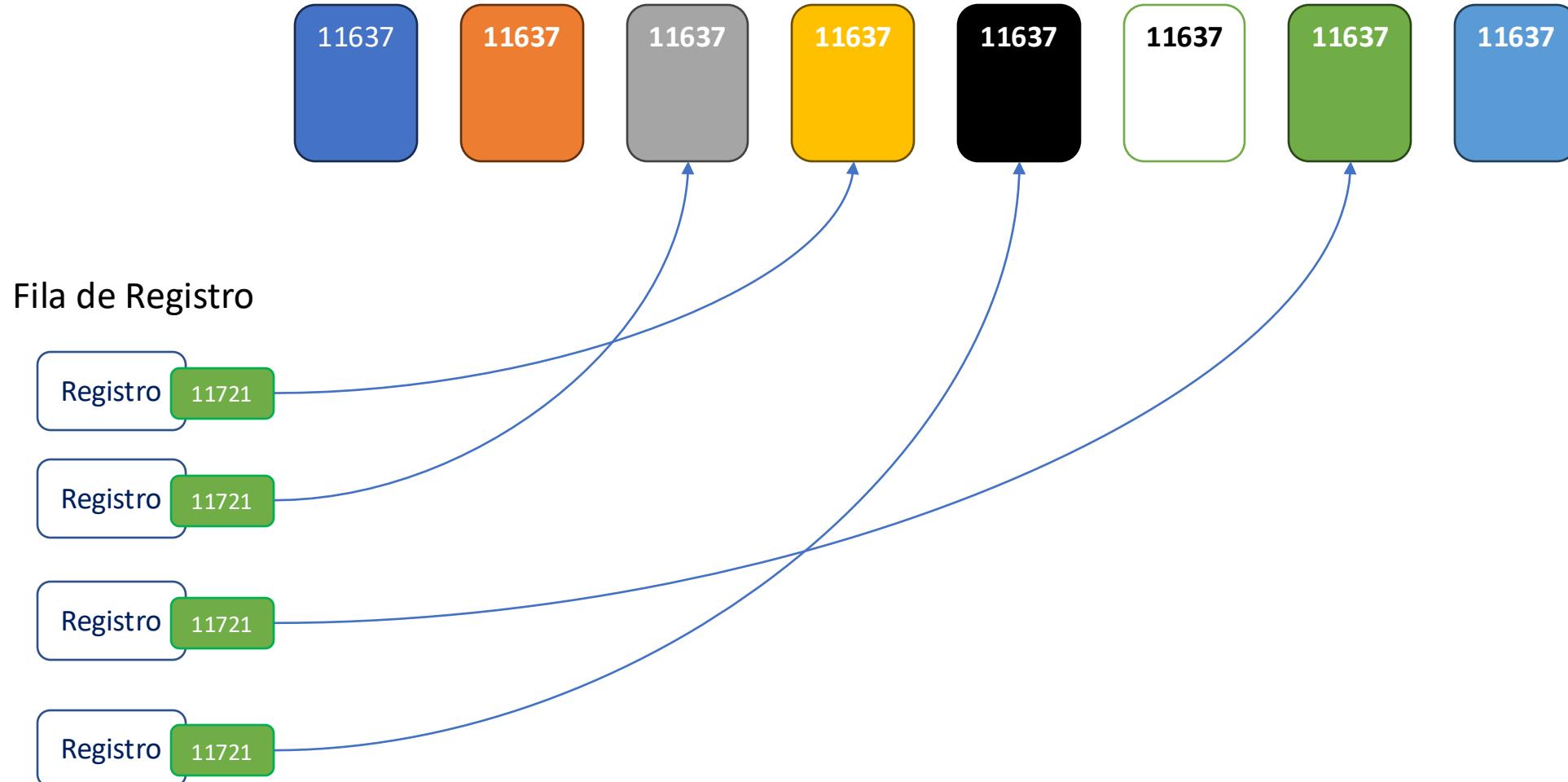


Fila de solicitação de CADIFA (11637)





Fila de solicitação de CADIFA (11637)





Pergunta (segunda parte)

Transparência nos tempos de análise frente as filas disponibilizadas pela ANVISA.

- **Para pós-registros:**

Após a petição de submissão do pós-registro saírem de suas respectivas filas de análise, seu respectivo status na consulta situação de documento é atualizada para ‘Análise sobrestada interna’, sendo possível o monitoramento da CADIFA associada à estas petições somente pela fila de ‘Notificações de CADIFA vinculadas à pós-registro’.

Ao consultar a ‘Fila de Notificações de CADIFA Vinculadas a pós-registro’ as petições priorizadas aparecem no início da fila e as petições não priorizadas em ordem cronológica. Contudo, observou-se que a ANVISA tem realizado avaliações fora da ordem cronológica, deixando as empresas sem visibilidade sobre os possíveis tempos de análise e sem previsibilidade para a conclusão das análises de pós-registro vinculadas à notificação da CADIFA.



Resposta

Não há análise fora da ordem cronológica. O que pode acontecer é que uma CADIFA pode estar indicada em mais de um pós-registro e quando chega a vez da primeira notificação do processo da CADIFA e a solicitação de CADIFA tem sua análise iniciada, as demais notificações tem sua situação também atualizada, o que faz com que elas saiam da fila.



Fila de solicitação de CADIFA (11637)

Fila de Pós-registro ♂

 FILA DE NOTIFICAÇÕES DE CADIFA VINCULADAS A PÓS-REGISTRO

 286

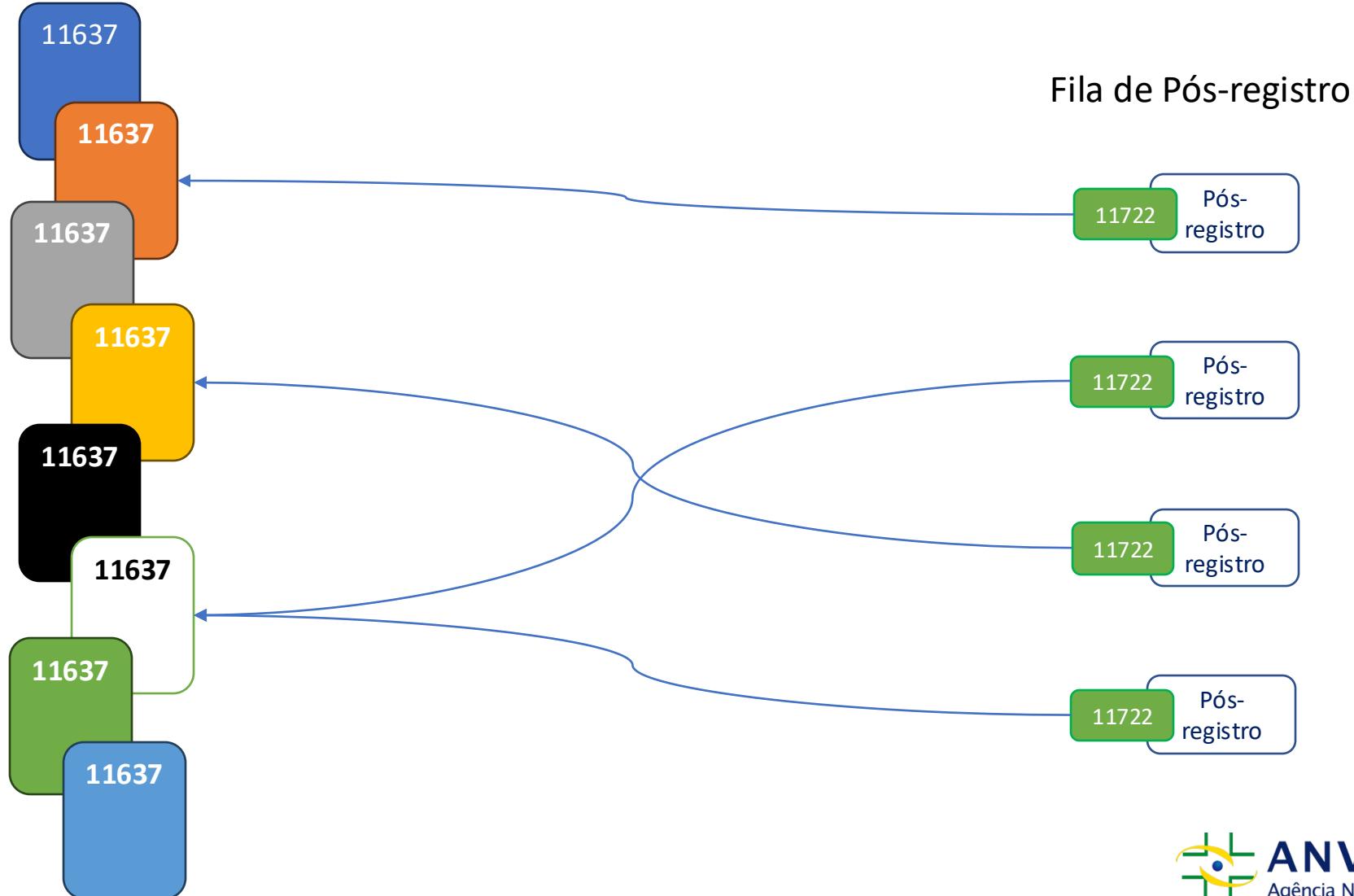
Data Pós-Registro	Expediente Notificação	Expediente Principal	Código Exp. Principal	Assunto Principal	Situação Atual da Notificação	Priorizada	Posição	Área Exp. Principal
3/11/2024	0359570246	0295004249	11725	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Sim	1	GQMED
6/19/2024	0929701254	0833061241	11724	RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Sim	2	GQMED
3/21/2025	0413781257	0385879251	11725	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Sim	3	GQMED
3/21/2023	0128819259	0279725239	11115	RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de nova concentração	Distribuído para a área responsável	Não	4	GQMED
5/30/2023	0886425230	0548830233	11724	RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	5	GQMED
6/7/2023	0583135231	0581124234	11723	RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	6	GQMED
6/11/2023	0886435237	0591544239	11724	RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	7	GQMED
6/13/2023	0644922231	0595167234	11724	RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	8	GQMED
6/15/2023	0719329237	0608764237	11725	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	9	GQMED
6/26/2023	0651096235	0648464236	11723	RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	10	GQMED
6/26/2023	0651110234	0648485239	11724	RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	11	GQMED

• Este painel será atualizado, pelo menos, semanalmente.

Data da atualização
11/13/2025

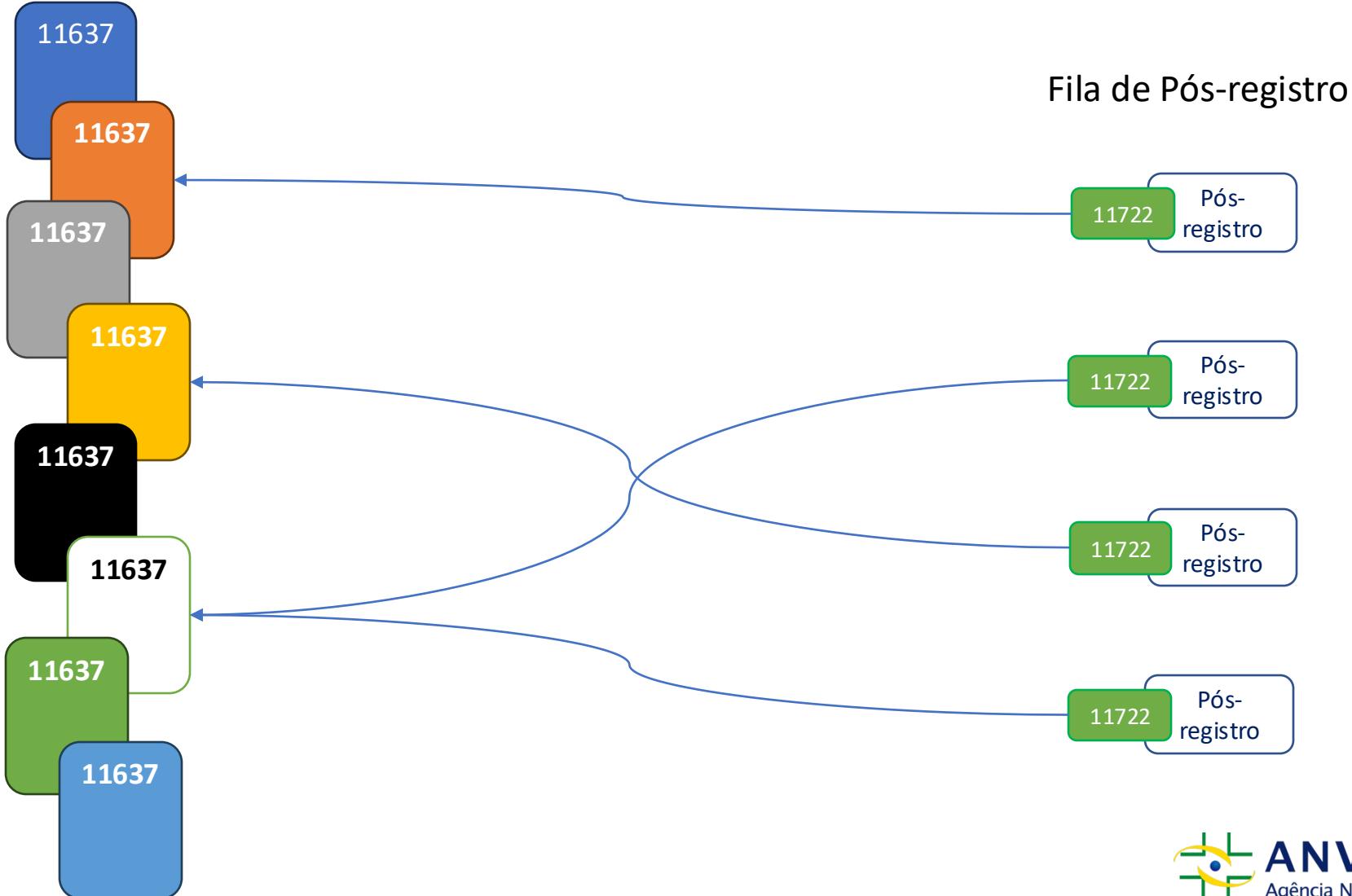


Fila de solicitação de CADIFA (11637)





Fila de solicitação de CADIFA (11637)





PAINEL CADIFA

i O Painel CADIFA permite a consulta e acompanhamento das Cartas de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) emitidas pela Anvisa. Por meio dele, é possível verificar a última versão emitida da CADIFA e sua situação (válida, suspensa ou cancelada).

O Painel exibe as seguintes informações da CADIFA: detentor da CADIFA, insumo farmacêutico ativo (IFA), número da CADIFA, versão atual e situação.

Para consultar, selecione o detentor da CADIFA e/ou o IFA de interesse e clique no botão "Pesquisar". Em não selecionando nada, é possível consultar todas as CADIFAs emitidas.

Selecionar o detentor da CADIFA

Selecionar o IFA

→

PESQUISAR

GOVERNO FEDERAL

BRASIL

UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

11/3/2025

Última atualização. Versão 1.0



Documentos Administrativos – Módulo 1





Pergunta - FP

O Formulário de Petição de solicitação de CADIFA solicita o preenchimento de versões e datas para documentação. No entanto, as empresas com IFA verticalizado não submetem DIFA, mas sim as seções CTD, para as quais geralmente não há um versionamento tal qual para DIFA, mas sim um controle nos sistemas internos da empresa. Este ponto tem gerado exigências e questionamentos. Sugestão é isentar este item para IFA verticalizado.



Modulo 1 - FP

Agência Nacional de Vigilância Sanitária	
FORMULÁRIO CAT	
1. Informações Gerais General Information	
1.1 Tipo de submissão Application Type	
1.1.1	<i>Por favor, escolha um item Please choose an item</i>
1.1.2 ¹	<i>< Por favor, descreva brevemente a Não Associada, mencione a maneira de Manifestação de Interesse, justifique Please briefly describe your submis- sion as Non Associated, mention the ap- proved Expression of Interest, justify why ANVISA should DIFA. ></i> <div style="margin-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> DIFA Semelhante Similar <input type="checkbox"/> CADIFA secundária Secondary CADIFA <input type="checkbox"/> Procedimento Otimizado Optimized Procedure (289/2024) </div>
1.1.3	<i>Solicitação de CADIFA CADIFA Request</i>
1.2 IFA API³	
1.2.1	<i>Nome Name⁴: < Inclua sais/conservantes em estado dissolvido > < Complemento / Additives/Preservatives in dissolved state ></i>
1.2.2	<i>DCB⁵ (if available): < Nome Name ></i>
1.2.3	<i>INN: < Nome Name ></i>
1.2.4	<i>CAS: < Número Number ></i>
1.2.5	<i>Código interno do IFA (se aplicável): < Nome Name >: < Número Number ></i>
1.2.6	<i>Outras informações relevantes Other relevant information</i> <div style="margin-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> Nova Entidade Química New Chemical Entity <input type="checkbox"/> IFA Estéril Sterile API <i>< Especifique ainda qualquer identificador da rota de fabricação ></i> </div>

<p>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</p>	
<p>FORMULÁRIO D CAD</p>	
	<p>subtitle requested such as 'micron process'), grade (e.g. particle size)</p>
<p>1.3 Especificação Specification³</p>	
<p>1.3.1⁵</p>	<p>Pharmacopeia Pharmacopeia < E/ou And/or In-House: < Código, Versão, Data ></p>
<p>1.4 Prazo de reteste ou de validade Retest/validity period⁴</p>	
<p>1.4.1</p>	<p>Prazo proposto Proposed period:</p>
<p>1.4.2</p>	<p>Embalagem comercial Commercial secondary ></p>
<p>1.4.3</p>	<p>Cuidados de Conservação Storage (Selecionar, conforme aplicável) (Selecionar, conforme aplicável) <</p>
<p>1.5 DIFA DIFA⁶</p>	
<p>1.5.1⁷</p>	<p>DIFA: < Código, Versão Code, ver E/ou And/or Parte aberta Applicant's Part: < Data: <<i>dd/mm/aaaa</i>> Parte restrita Restricted Part: < Data: <<i>dd/mm/aaaa</i>> E/ou And/or 3.2.5.1: < Código, Versão Code, 3.2.5.2.1 < Código, Versão Code 3.2.5.2.2: < Código, Versão Code</p>

Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

COIFA/GQMED/GGMED/DIRE2

FORMULÁRIO DE PETIÇÃO RELACIONADA A CADIFA
CADIFA APPLICATION FORM

4. Anexos | [Anexos](#)

<input type="checkbox"/>	ANEXO 1: Carta de Autorização. ANNEX 1: Authorization letter
<input type="checkbox"/>	ANEXO 2: Declaração do fabricante comprometendo-se a informar o detentor do DIFA de qualquer mudança realizada, para que o DIFA enviado a ANVISA possa ser atualizado. ANNEX 2: A declaration from the manufacturer to commit to inform the DIFA holder of any change made so that the DIFA submitted to Anvisa can be updated.
<input type="checkbox"/>	ANEXO 3: Declaração de fabricação de acordo com o dossier e de acordo com as regras de BPF. ANNEX 3: Declaration of manufacture in accordance with the dossier and according to GMP rules.
<input type="checkbox"/>	ANEXO 4: Declaração de disposição de ser inspecionado. ANNEX 4: Declaration of willingness to be inspected.
<input type="checkbox"/>	ANEXO 5: Declaração sobre a utilização ou não de materiais de origem humana ou animal, incluindo materiais de risco para Encefalopatia Espóngiforme Transmissível. ANNEX 5: Declaration on use or non-use of materials of human or animal origin including TSE risk materials.
<input type="checkbox"/>	ANEXO 6: Declaração de compromisso de fornecer amostras, se solicitado pela Anvisa. ANNEX 6: Declaration of commitment to provide samples if requested by Anvisa.
<input type="checkbox"/>	ANEXO 7: Declaração dos compromissos do detentor do DIFA. ANNEX 7: Declaration of DIFA holder's commitments.
<input type="checkbox"/>	ANEXO 8: Tabela Comparativa. ¹⁴ ANNEX 8: Comparative Table

6/17

FORM-635.MANUAL-F-ANVISA-011 – Formulário de petição relacionada a CADIFA. Versão 01



Pergunta – Anexos do FP

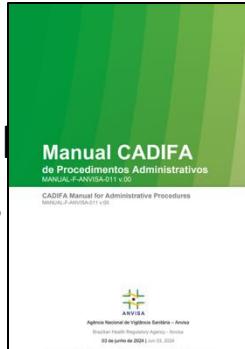
Seria possível adaptar o conteúdo dos Anexos do FP para que seja representativo da realidade, ou, então, poderia o documento ser assinado pelo detentor da CADIFA em nome do fornecedor terceiro, visto que o detentor detém o conhecimento do DIFA e dispõe de acordos de qualidade com o fornecedor terceiro?

Por exemplo, no Anexo 3 “Declaração de que a fabricação do IFA está em conformidade ao DIFA apresentado e às BPF”, é necessário que o fabricante declare que realiza a fabricação do IFA conforme dossiê apresentado e normas de BPF, mas, no caso de fabricante que apenas realiza alguma etapa (micronização, por exemplo), o modelo do Anexo reflete de forma geral a fabricação do IFA e não a etapa exata realizada pelo fornecedor.



Pergunta

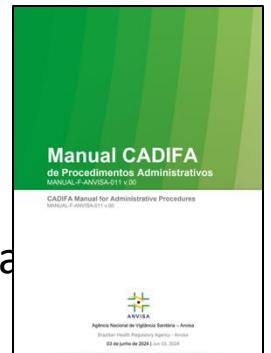
- **Anexo 1 - Carta de autorização.** Sua apresentação é obrigatória para detentores de DIFA não domiciliados no Brasil, na submissão inicial e na submissão subsequente à alteração do Gestor de Segurança.
- **Anexo 2 - Declaração do fabricante comprometendo-se a informar o detentor do DIFA de qualquer mudança realizada, para que o DIFA enviado a ANVISA possa ser atualizado.** Sua apresentação é obrigatória para cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1 quando o detentor do DIFA e o fabricante do IFA não forem a mesma empresa.
- **Anexo 3 - Declaração de fabricação de acordo com o dossiê e de acordo com as regras de BPF.** Sua apresentação é obrigatória para cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1, incluindo fabricantes de intermediários, exceto quando for responsável exclusivamente pelo controle de qualidade do IFA.
- **Anexo 4 - Declaração de disposição de ser inspecionado.** Sua apresentação é obrigatória para cada local de fabricação não domiciliado no Brasil listado na seção 3.2.S.2.1, incluindo fabricantes de intermediários, exceto quando for responsável exclusivamente pelo controle de qualidade do IFA.





Pergunta

- **Anexo 5 - Declaração sobre a utilização ou não de materiais de origem humana ou animal, incluindo materiais de risco para Encefalopatia Espongiforme Transmissível.** Sua apresentação é obrigatória pelo detentor do DIFA (contemplando todos os locais de fabricação) ou, individualmente, por cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1, incluindo fabricantes de intermediários, exceto quando for responsável exclusivamente pelo controle de qualidade do IFA.
- **Anexo 6 - Declaração de compromisso de fornecer amostras, se solicitado pela Anvisa.** Sua apresentação é obrigatória pelo detentor do DIFA (contemplando todos os locais de fabricação) ou, individualmente, por cada local de fabricação listado na seção 3.2.S.2.1 exceto quando for responsável exclusivamente pela fabricação do intermediário ou pelo controle de qualidade do IFA.
- **Anexo 7 - Declaração dos compromissos do detentor do DIFA.** Sua apresentação é obrigatória.
- **Anexo 8 - Tabela Comparativa.** Sua apresentação é obrigatória nas submissões de mudanças e solicitação de retificação. Sugere-se sua apresentação também para os fluxos de análise de DIFA semelhante (referenciando um DIFA original) e procedimento otimizado de análise.





Documentos de Qualidade – Módulo 3





Principais Itens de Exigência





Triagem



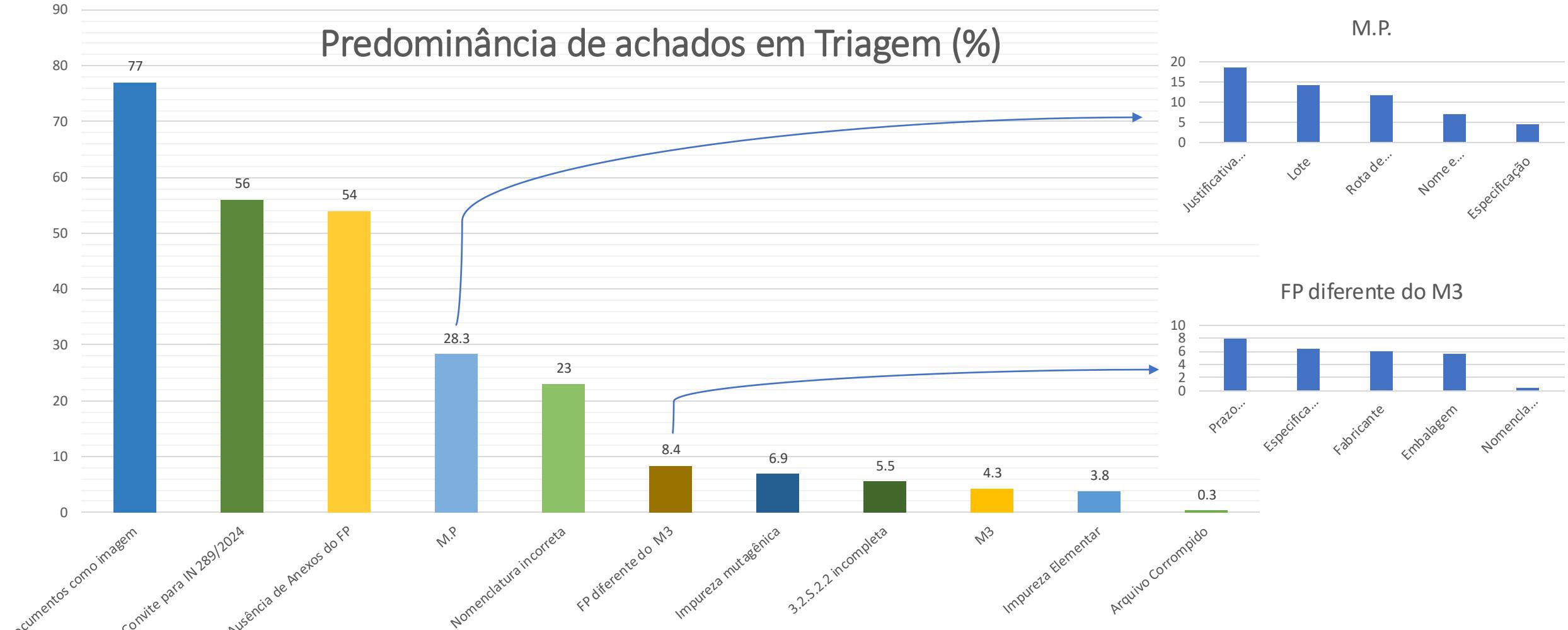


Pergunta

Seria possível a Anvisa publicar um documento contendo itens de indeferimento sumário? Muitos fabricantes alegam que já possuem CEP e temos dificuldades em convencer a adequação da documentação. Havendo um documento oficial da ANVISA em inglês facilitaria as negociações junto ao fabricante.



Resposta





Fluxos de Análise





Pergunta

Em decorrência do período de transitoriedade da CADIFA, alguns DIFAs foram compartilhados com a Agência por diferentes vias (registro de IFA, solicitação de CADIFA ou nenhuma das duas vias). Existe algum movimento da Agência para harmonizar essas avaliações para que não seja necessário gerar dois DIFAs distintos para o mesmo IFA?

Na triagem da solicitação de CADIFA é verificado se o DIFA já foi analisado por alguma outra via. Nesses casos, é solicitado o protocolo de uma tabela comparativa entre as versões do DIFA (aprovada e submetida na solicitação de CADIFA).

Além disso, o detentor do registro de medicamento pode proativamente adequar o seu DIFA para a versão da CADIFA e protocolar a mudança “1.I”.



Resposta – P&R da RDC 73/2016

3.6.21 Como devo vincular ao registro do medicamento um fabricante de IFA que já possua CADIFA?

Caso a detentora de registro do medicamento note que a detentora do DIFA, já aprovado em seu registro, possua CADIFA, ela pode realizar a migração para o fluxo de CADIFA mediante mudança 1.l., podendo a partir daí realizar as mudanças do DIFA com CADIFA (1.i., 1.j. e 1.k.) do Anexo I e mantendo o acompanhamento do ciclo de vida do IFA centralizado na CADIFA.

P&R RDC
73/2016

Para a mudança 1.l., as condições do IFA aprovado no processo de registro de medicamento devem ser 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).



Resposta – P&R da RDC 73/2016

3.6.21 Como devo vincular ao registro do medicamento um fabricante de IFA que já possua CADIFA?

(continuação)

Se a detentora de registro do medicamento decide incluir ou substituir um detentor de DIFA que já possua CADIFA, deve submeter a mudança 1.g. ou 1.h., dependendo do atendimento das condições previstas para cada uma das mudanças.

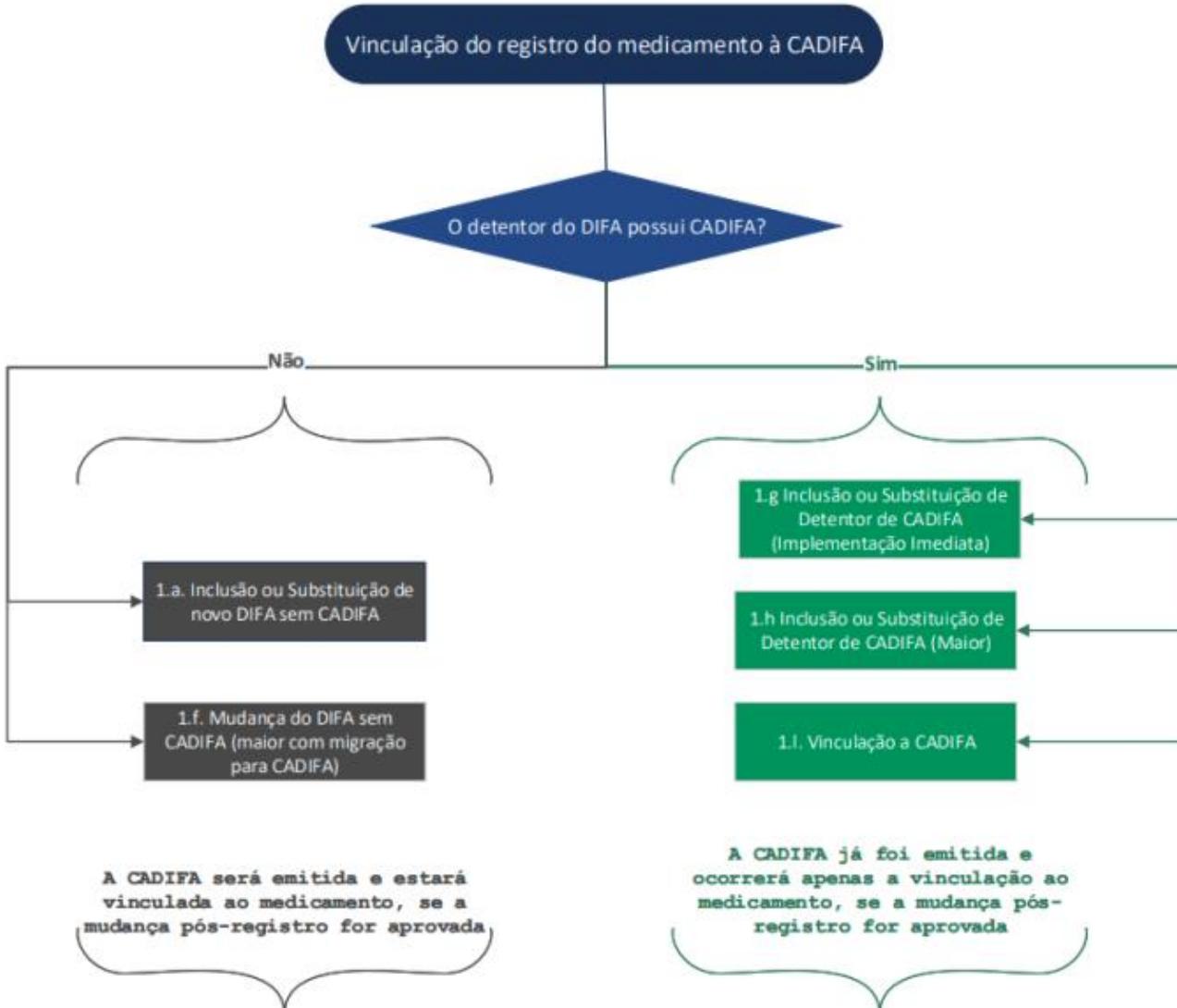
P&R RDC
73/2016

Ressalta-se que esta vinculação (medicamento e CADIFA) sempre considera a CADIFA válida, em sua última versão.

Por fim, segue uma ilustração de como seria possível a vinculação do registro do medicamento à CADIFA, desde que atendidas todas as condições e os requisitos da RDC 359/2020 e da RDC 73/2016:



Resposta – P&R da RDC 73/2016



P&R RDC
73/2016



Pergunta – DIFA Semelhante

Pode ser adotado o procedimento de DIFA semelhante nos casos de inclusão de novo fabricante, quando houver diferença na especificação das matérias-primas, desde que não haja impacto na especificação do produto acabado?

Sim. Importante pontuar as diferenças em discussão e tabela comparativa para que haja um melhor entendimento e análise técnica do DIFA.



Resposta – Manual CADIFA

DIFA original



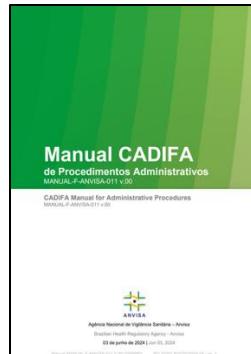
DIFA semelhante



12360 - CADIFA -
DIFA semelhante

Tabela Comparativa

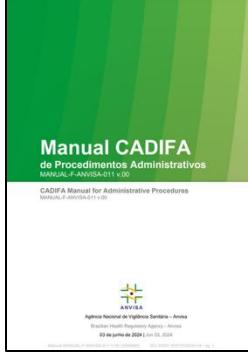
- O nome e número DCB e número CAS sejam o mesmo;
- O IFA seja obtido da mesma forma (ex. extração vegetal, síntese química, fermentação clássica ou semissíntese);
- O detentor do DIFA seja o mesmo (ou do mesmo grupo); e
- O(s) fabricantes(s) seja(m) o(s) mesmo(s) (exceto quando o DIFA semelhante se refere a um local de fabricação alternativo).





Resposta – Manual CADIFA

O DIFA semelhante deve ser peticionado por completo, não sendo permitido referenciar partes do DIFA original.



A documentação técnica deve ser completa e de acordo com os procedimentos vigentes, não importando qual informação foi submetida no DIFA original. O DIFA semelhante deve estar em conformidade, quando aplicável, com os requerimentos técnicos vigentes, como o ICH Q11, ICH M7 e Anexo I da Resolução – RDC nº 359/2020.

Ambos DIFAs deverão ter o seu ciclo de vida mantido individualmente, conforme requisitos da Resolução – RDC nº 359/2020.



Mudança do DIFA





Pergunta – Mudança x Aditamento

A solicitação de CADIFA já foi realizada e, antes do início da análise, o solicitante deseja fazer uma atualização no documento.

Por exemplo, ele deseja realizar um aumento de tamanho de lote classificado como mudança 2.5.1. O correto é peticionar o assunto “11669 CADIFA – Mudança 2.5.1” ou o assunto “11712 CADIFA – Aditamento”?

Sugerimos que a empresa protocole as alterações de informações antes da análise do processo de solicitação de CADIFA através de aditamento (11712 - CADIFA - Aditamento). O Aditamento deve ser protocolado antes do início da análise do processo.

P&R RDC
359/2020
2ª edição



Pergunta

Gostaríamos de destacar que temos observado uma demora significativa na emissão das CADIFAs, especialmente nos casos de revisões decorrentes de mudanças, cuja implementação ocorre por decurso de prazo. Essa situação tem gerado preocupações quanto à previsibilidade dos processos e ao planejamento de outras mudanças. Existe alguma iniciativa em andamento para otimizar esses fluxos ou previsão de melhoria nos prazos para emissão dessas CADIFAs revisadas?

Sim.

Houve ampliação da equipe responsável pelas análises de mudança na área e estamos implementando a emissão da CADIFA em um novo sistema para facilitar o fluxo de assinaturas dentro da Agência.



Pergunta – Mudança Editorial

Conforme RDC nº 359/2020, Art. 57, § 2º, temos que 'As mudanças do DIFA não previstas no ANEXO II devem ser classificadas como menores': Essa orientação se aplica também a mudanças editoriais do DIFA?

Não. Mudanças editoriais não são consideradas mudanças conforme o Anexo II da RDC 359/2020.

Recomenda-se que mudanças editoriais ou atualizações não relacionadas a mudanças do Anexo II da RDC 359/2020 (por exemplo, atualização de validação de procedimento analítico, análise de lotes, certificado de padrão de trabalho, estudos de estabilidade, mudança nos códigos de procedimentos e outras mudanças editoriais) NÃO sejam descritas no Anexo 8 e sejam encaminhadas por meio Aditamento (11712 - CADIFA - Aditamento | Additional Information).



Pergunta – Tabela 2.1

2.1 Mudança do fabricante do material de partida utilizado na fabricação do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
1. O fabricante do material de partida proposto é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Notificação imediata
2. O fabricante do material de partida proposto não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado.	1, 2	1, 2, 3, 4	Menor
3. O fabricante do material de partida proposto utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação diversas e que têm impacto na especificação do material de partida.		1, 3, 4	Menor
4. O fabricante proposto do material de partida utiliza uma rota de síntese ou condições de fabricação diversas e que têm impacto na especificação do IFA.			Maior (*)
Condições			
1. A especificação do material de partida é idêntica à aprovada.			
2. O IFA não é estéril.			
Documentos			
1. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação do IFA não foi alterada.			
2. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação e métodos analíticos do material de partida permanecem os mesmos. Se o fabricante do material de partida proposto adota uma rota de síntese diversa da aprovada, o diagrama da rota de síntese do fabricante proposto deve ser apresentado.			
3. Lista (com razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação do material de partida aprovados e propostos.			
4. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado com o material de partida dos fabricantes aprovado e proposto.			
*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.			

Para a mudança “2.1 - Mudança do fabricante do material de partida utilizado na fabricação do IFA”, existe a condição “1. A especificação do material de partida é idêntica à aprovada.”.

Gostaria de confirmar, refere-se a especificação de material de partida do detentor da CADIFA (fabricante de IFA) ou do fornecedor do material de partida?

Refere-se a especificação do detentor da CADIFA (fabricante de IFA).



Pergunta – Tabela 2.2 ou 2.3

A inclusão de novo bloco/unidade para fabricação de IFA dentro do mesmo endereço aprovado deveria ser classificado dentro do escopo da RDC 359/2020?

Entendemos que, não havendo necessidade de nova inspeção (o que resultaria em uma mudança de local de fabricação de mesmo endereço), não é necessário protocolar mudança pelo Anexo II da RDC 359/2020.

Embora não sejam consideradas mudanças de local de fabricação, essas alterações devem ser devidamente registradas conforme procedimento de Controle de Mudanças da empresa, e devem ser devidamente autorizadas pela Garantia da Qualidade, seguindo os requisitos pertinentes de BPF, inclusive no que concerne à validação de processo e qualificação de equipamentos na nova linha. Além disso, se a mudança envolver outros tipos de alteração (por exemplo, mudança da designação do endereço de local de fabricação, mudança de equipamento, mudança de processo de produção ou de tamanho de lote), a mudança correspondente deve ser protocolada, ainda que não seja de local de fabricação.

P&R RDC
359/2020
2^a edição



Pergunta – Tabela 2.3

De acordo com a RDC 359/2020, mudanças do tipo 2.3.2 - Mudança do fabricante do IFA (incluindo unidades de controle de qualidade) não é do mesmo grupo que o atualmente aprovado exigem o enquadramento nas seguintes condições:

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

Contudo, em algumas situações, a inclusão de um novo fabricante com planta em país diferente pode apresentar diferenças na especificação de matérias-primas, como, por exemplo, o álcool, que no Brasil possui especificação e origem distintas.

Nos casos em que essas diferenças apresentem baixíssimo risco e nenhuma alteração no perfil de impurezas, rota de síntese, processo produtivo, controles em processo e controle de qualidade do IFA acabado, pode-se manter o enquadramento, apresentando justificativa demonstrando o baixo risco ou impacto da diferença na especificação da matéria-prima para o processo e rota do novo fabricante?



Resposta

Nesse caso, pode-se enquadrar a mudança como “menor por exclusão”, não havendo impacto no tipo de mudança, tendo em vista que a mudança 2.3.2 é classificada como “menor”.

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



Pergunta – Tabela 2.4

Para IFAs obtidos por processo fermentativo, em que o material de partida consiste em uma cepa microbiana, alterações na composição do meio de cultura (por exemplo, a substituição da fonte nutricional empregada nas etapas iniciais do processo) que não impactem na qualidade do IFA podem ser tratadas como alterações de processo? Nesses casos, seria adequada a classificação como categoria 2.4.1?

Sim, desde que preenchida as condições:

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



Resposta – Tabela 2.4

Segundo a RDC 359/2020, são informações que devem compor a seção 3.2.S.2.2:

Art. 27. No caso de IFA obtido diretamente por fermentação ou em que a substância isolada do processo de fermentação ou intermediário subsequente não cumpra os requisitos para definição como material de partida de IFA sintético, devem ser apresentadas as seguintes informações relativas ao processo de fermentação:

- I - descrição do processo de fabricação;
- II - fonte e tipo de micro-organismo;
- III - procedimentos e controles para preparação do banco de células mestre e do banco de células de trabalho;
- IV - composição do meio de cultura;
- V - controle de biocarga microbiana no processo de fermentação;
- VI - precursores ou substratos metabólicos, se aplicável;
- VII - controles reacionais (tempos, temperatura, aeração, etc.);
- VIII - nome e composição de conservantes; e
- IX - presença de potenciais agentes adventícios com base no tipo de microorganismos utilizados (ex. micotoxinas, enzimas).



Pergunta – Tabela 2.5

A mudança 2.5.1 - Aumento em até dez vezes no tamanho de lote em relação ao tamanho inicialmente aprovado contempla a condição 7. O tamanho de lote atualmente aprovado não foi aprovado por meio de notificação.

Nesse caso, o aumento de lote a ser peticionado após a primeira petição 2.5.1, seria classificada com menor por exclusão, o que também permite a implementação imediata. Caso o entendimento não esteja correto, qual seria a classificação para um aumento de lote após a primeira petição da mudança 2.5.1?

O entendimento está parcialmente correto. A mudança “menor por exclusão”, NÃO é de implementação imediata e DEVE aguardar manifestação da Anvisa para a implementação. Caso a ANVISA não se manifeste em um prazo de até 60 (sessenta) dias contados do recebimento da documentação, para mudança menor, ou 180 (cento e oitenta) dias, para mudança maior, a mudança poderá ser implementada.



Pergunta – Tabela 2.7

A mudança 2.7.7 - Mudança de critério de aceitação de impureza mutagênica na especificação do IFA de acordo com os princípios e critérios de aceitação do Guia ICH M7, pode ser aplicada também a alteração de opção de controle da impureza?

Exemplo: Uma determinada impureza mutagênica que é controlada rotineiramente no IFA com limite aceitável (opção 1 do guia ICH M7), mas que após avaliação pode ter seu controle ausente, após apresentado cálculo de purga (opção 4 do guia ICH M7). Tal mudança poderia ser classificada como 2.7.7?

Sim, pois há uma exclusão de critério de aceitação.



Pergunta – Tabela 2.7

Para a alteração da especificação em que há duas impurezas, controladas como: impureza X e Y, com limites de 0,20 e 0,10%, respectivamente e o fabricante do IFA propõe a adequação como: impurezas X e Y juntas, com limite 0,15% em que o limite está adequado ao guia ICH Q3A, pode ser compreendido o enquadramento como 2.7.5 Ampliação dos critérios de aceitação do IFA de acordo com compêndio já adotado ou Guias ICH?

No caso em questão, há duas mudanças a 2.7.1 - Restrição de critério de aceitação do IFA (notificação imediata) para a impureza X e 2.7.5 - Ampliação dos critérios de aceitação do IFA de acordo com compêndio já adotado ou Guias ICH (menor) para a impureza Y.

Como deverão ser protocoladas em conjunto, prevalecerá o enquadramento da 2.7.5 (menor)



Análise Otimizada – IN 283/2024





Pergunta

Há dossiês que são elegíveis para aplicação do procedimento otimizado de análise das partes de qualidade e segurança e eficácia, por ter sido aprovado por AREEs como EMA ou FDA, por exemplo. Porém conforme previsto na IN nº 289/2024, essas autoridades não são consideradas aplicáveis para IFA. Dessa forma o tempo de conclusão de análise do dossiê pode ser prejudicado, já que, embora haja otimização das demais partes, é necessário aguardar avaliação completa da parte do IFA (mesmo que já tenha sido avaliada conjuntamente com as demais partes e aprovada por outra autoridade reconhecida). Mediante esse cenário, a COIFA vislumbra alguma forma viabilizar a otimização de análise de IFAs para casos como esse?

Houve a inclusão recente de mais 3 AREEs para IFA, por meio da IN nº 403, de 10/11/2025. São elas:

- Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA)
- Agência Canadense de Saúde (Health Canada)
- Agência Reguladora do Japão (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA)



Pergunta

Quais critérios a Agência tem empregado para avaliar um processo pelo procedimento otimizado de análise, de acordo com a RDC 741/2022? Todos os processos submetidos pelo fabricante do IFA com solicitação de análise otimizada, bem como os casos em que a Agência questiona se o fabricante tem interesse nesse procedimento, são analisados considerando os preceitos da análise otimizada?

Primeiro verifica-se se a AREE está listada no Anexo I da IN 289/2024. Para IFA, são elas:

- Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA) *
- Agência Canadense de Saúde (Health Canada) *
- Organização Mundial da Saúde (OMS)
- Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – EDQM)
- Agência Reguladora do Japão (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA) *

*Incluídas recentemente por meio da IN nº 403, de 10/11/2025.



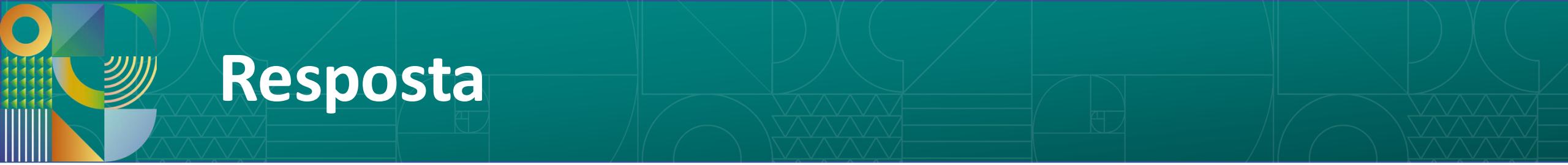
Resposta

Depois verifica-se:

No caso do EDQM, se o CEP está válido. Para as demais AREEs, se foi enviado o relatório completo com as informações sobre o DIFA ou se declaração autorizando a AREE a compartilhar os relatórios, informes, pareceres ou documentos técnicos ou legais de caráter decisório, auxiliar ou opinativos com a Anvisa.

Se os DIFAs são equivalentes. Em havendo diferenças, se as diferenças foram discutidas e são aceitáveis.

Caso o DIFA submetido à Anvisa possua condições mais restritivas de fabricação (por exemplo, sem uso de solventes recuperados ou com menos locais de fabricação do IFA) ou de especificação (testes adicionais), ou possuam informações mais completas (como, validação de metodologia analítica ou estudo de estabilidade) o grau de qualidade do IFA pode ser considerado equivalente.



Resposta

Outras diferenças no processo de fabricação (3.2.S.2) NÃO são permitidas, por exemplo: diferença na seleção do material de partida ou seus fornecedores, diferença no grau de qualidade das matérias-primas e rota sintética com diferentes intermediários.

O procedimento otimizado poderá ser aplicado de forma parcial, quando a documentação instrutória submetida for suficiente para avaliação de uma ou mais partes do dossiê de regularização, mas não for suficiente para análise completa do pedido de regularização.

- Diferenças nas condições de armazenamento, no prazo de reteste ou validade (3.2.S.7) ou na embalagem (3.2.S.6) do IFA podem ser aceitáveis, desde que não haja diferenças no processo de fabricação (3.2.S.2) e especificação (3.2.S.4) do IFA.
- Diferenças de especificação (3.2.S.4), por exemplo utilização de outro compêndio como referência, também podem ser aceitáveis, desde que a equivalência com a Ph. Eur. seja discutida no “Relatório contendo a avaliação da documentação demonstrando que o IFA objeto do pedido de regularização possui características essenciais equivalentes às aprovadas pela AREE” e não haja diferenças no processo de fabricação (3.2.S.2).



Resposta

Portanto, é importante que esses detalhes sejam evidenciados no Anexo 8 do Formulário de peticionamento e tenham seu impacto discutido em **“Relatório contendo a avaliação da documentação demonstrando que o IFA objeto do pedido de regularização possui características essenciais equivalentes às aprovadas pela AREE”** a serem submetidos no aditamento específico “12283 - CADIFA - Solicitação do procedimento otimizado de análise | Application for optimized analysis procedure”.



Pergunta

A Instrução Normativa nº 289/2024 estabelece os critérios para o procedimento otimizado de análise, que permite à Anvisa utilizar avaliações realizadas por Autoridades Reguladoras Estrangeiras Equivalentes (AREEs), como o EDQM e a OMS, para decisões regulatórias no Brasil. Diante disso, a empresa gostaria de entender quais são os aspectos de qualidade considerados críticos pela Anvisa que podem impedir a aprovação otimizada de um DIFA já aprovado por AREE.

Primero, disponibilização de documentação da AREE com as informações analisadas. Precisamos verificar que os DIFAs são iguais ou equivalentes. Isso pode ser discutido pelo solicitante.

Segundo, que os DIFAs sejam iguais ou equivalentes. Se houver diferenças, que elas não comprometam o procedimento otimizado de análise.

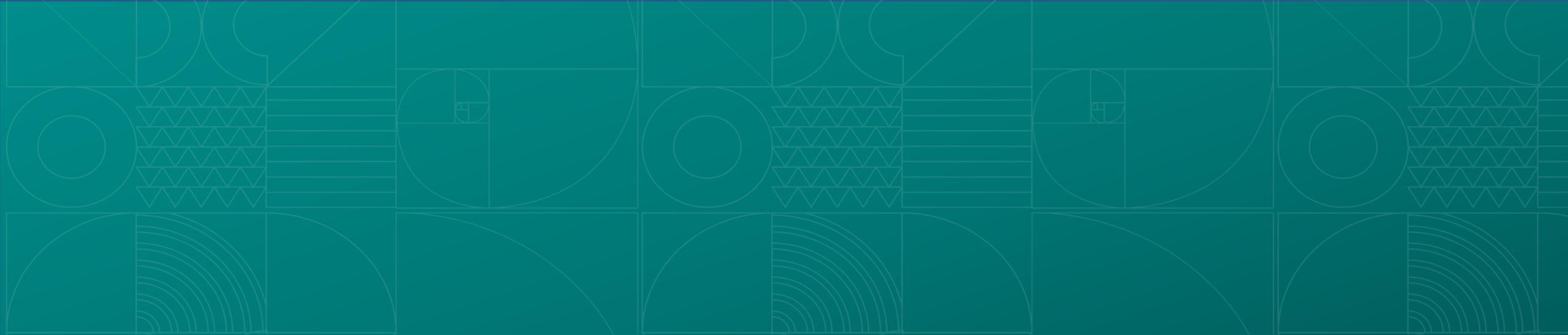


Pergunta

Como a área técnica trata divergências entre o escopo avaliado pela AREE e o escopo pretendido na CADIFA brasileira? Como por exemplo, validação de método conforme RDC nº 166/2017 e Avaliação de risco de nitrosaminas.

Antes de mais nada, a Anvisa aceita validação de procedimento analítico, minimamente, em conformidade com o ICH Q2 e a avaliação de risco de nitrosaminas é um requerimento de todas as AREEs listadas.

A IN 289/2024 obriga que o DIFA submetido na solicitação de CADIFA que se submeta ao procedimento otimizado de análise siga os requerimentos atuais da RDC 359/2020. As divergências, caso aceitáveis, seguirão a via ordinária de análise.



Desafios





Pergunta – Fora da competência

Existe alguma previsão ou intenção da Agência em retomar o site da COIFA?

Não.

Existe algum movimento para que a CADIFA seja reconhecida por outras autoridades regulatórias?

Não.



Pergunta – Fora da competência

Gostaríamos de registrar que, recentemente, temos observado que o prazo estabelecido de 15 dias úteis para retorno às solicitações enviadas pelo canal Fale Conosco não tem sido cumprido de forma consistente. Entendemos os desafios enfrentados pela Agência, mas gostaríamos de saber se há alguma previsão de regularização desse prazo ou se estão sendo consideradas medidas para aprimorar o atendimento e garantir maior previsibilidade nas respostas.



Pergunta – Fora da Competência

No caso de produtos biológicos que contém IFAs sintéticos, para os quais a CADIFA não é aplicável, como está ocorrendo a organização de fila/distribuição para análise dos aditamentos realizados no registro dos produtos biológicos, que são direcionados para avaliação pela COIFA?

A área gestora é a GPBIO.



Pergunta – Novas tecnologias

Considerando que os guias ICH Q3A e M7 foram desenvolvidos para entidades químicas pequenas, como a ANVISA orienta a submissão de DIFA para peptídeos, que possuem características estruturais e de impurezas distintas?

Há previsão de publicação de diretrizes específicas para avaliação de peptídeos na CADIFA, incluindo critérios para controle de impurezas relacionadas, produtos de degradação e estabilidade?

FDA: *ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin.*

EMA: [Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Peptides](#) (EMA/CHMP/CVMP/QWP/387541/2023), de 12/10/2023.

EMA. [Guideline on the Development and Manufacture of Oligonucleotides](#) (EMA/CHMP/CVMP/QWP/262313/202424), de 17/07/2024.

PMDA. [Points to Consider for Quality Assurance and Evaluation of Oligonucleotide Therapeutics](#) (PSEHB/PED Notification No. 0927-3), de 27/09/2018.

PMDA. [Questions and Answers \(Q&A\) on "Points to Consider for Quality Assurance and Evaluation of Oligonucleotide Therapeutics](#), de 09/06/2022.



Pergunta – Revisão da RDC 359/2020

Em casos de atualização farmacopeica que envolvem múltiplas alterações simultâneas nas especificações de um mesmo IFA, realmente é necessário realizar o enquadramento individualizado de cada alteração ou é aceitável considerar que alterações exclusivamente decorrentes de monografias farmacopeicas não caracterizam mudança, podendo ser implementadas dentro do prazo de vigência estipulado pelo compêndio, mediante envio da documentação pertinente?

Elas são consideradas mudanças, mas pretendemos ter essa discussão na revisão da RDC 359/2020 planejada para o ano de 2026.



Pergunta - PGMP

Considerando que para o fabricante do medicamento a mudança é de implementação imediata, enquanto a CADIFA permanece na fila de análise da COIFA, como a Agência orienta que o fabricante do IFA deve gerenciar o ciclo de vida da CADIFA nesse período?

A solicitação de CADIFA vinculada apenas a pós-registro de medicamento de implementação imediata (PGMP) ou que teve aprovação condicional publicada terá a situação alterada para Análise sobrestada interno.

Sugerimos que as mudanças sejam protocoladas normalmente, no entanto, terão a sua situação atualizada para Análise sobrestada interno.



Pergunta – Comunicação

Como é de conhecimento de todos, atualmente a única maneira de acompanhamento é pelo recebimento do número de notificação, informação que os fabricantes de medicamento não costumam compartilhar por ser confidencial. Além disso, a notificação é aplicável apenas para protocolos de registro, de modo que para pós-registro não há visibilidade da posição do processo na fila.

A COIFA tem alguma previsão de disponibilizar outro mecanismo de acompanhamento para os fabricantes de IFA? Vale salientar que é fundamental para o fabricante do IFA ter acesso a essa informação, a fim de organizar seus recursos internos para o atendimento de eventuais exigências, bem como para manter a competitividade em relação a outros projetos.

Recomendamos o compartilhamento do expediente da notificação pelo solicitante de registro ou pós-registro de medicamento, de forma que o solicitante de CADIFA possa acompanhar a sua posição na fila.



Pergunta - Especificidades

Para IFAs verticalizados e/ou para IFAs inéditos, que normalmente estão sob patente e são fornecidos exclusivamente para o detentor do registro do medicamento, a CADIFA acaba não atendendo ao propósito de utilização em múltiplos processos, de diferentes fabricantes do medicamento. Além disso, há a necessidade de adaptação da documentação do CTD para submissão apenas da parte do IFA, uma vez que para grande parte desses casos não há um DIFA, gerando retrabalho e dificuldade na compreensão da documentação (a qual algumas vezes remete a outras seções do CTD, relacionadas ao medicamento). Tendo em vista essas questões, a COIFA já estudou a possibilidade de simplificação do processo de submissão da CADIFA para IFAs que se enquadrem nesse cenário?



Pergunta- Especificidades

Seria possível a COIFA adotar algumas alternativas para aprovação automática da CADIFA (ex: se o DIFA obteve aprovação recente pela OS 58/2019 ou se foi aprovado pelo EDQM a partir de determinado ano) a fim de reduzir a fila de análise de CADIFA's e evitar atraso no registro de medicamentos associados a essas CADIFA's?



Pergunta - IPQ

Considerando a publicação da RDC 823/2023, que institui o projeto-piloto para implementação do procedimento de avaliação otimizada da documentação submetida à Anvisa em petições de registro e de pós-registro de medicamentos, e tendo em vista que a GQMED iniciou esse piloto para as indústrias farmacêuticas nacionais no segundo semestre de 2025, o setor regulado gostaria de compreender qual será o envolvimento da COIFA neste programa.

Hoje, não está diretamente no escopo da RDC 823/2023 (art. 9º, inciso I) e estamos aguardando os resultados da IPQs realizadas pela GQMED para avaliação do custo-benefício dessa atividade para a COIFA.

De toda forma, estamos aberto a sugestões.



- Revisão da RDC 359/2020
- Implementação da análise por novas AREEs (EMA, HC e PMDA)
- Estruturar dados de DIFA
- Análise baseada em risco (IFA e Empresa)
- Novas tecnologias
- Incremento da equipe
- Capacitação

OBRIGADO!