



Consulta Pública nº 453, de 28 de dezembro de 2017
DOU de 29/12/2017

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições 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, o art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 12 de dezembro de 2017, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 90 (noventa) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=35095.

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GG MED, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.328191/2012-64

Assunto: critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências

Agenda Regulatória 2015-2016: Subtema nº 34.4

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Relator: William Dib

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº XX, DE XX, DE XX, DE 201X.

Estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os arts. 7º, III e IV, 15, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XX de 2016, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do Objetivo e da Abrangência

Art. 1º Estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos.

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica a medicamentos biológicos.

Seção II Das Definições

Art. 2º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I- Agrupamento: modelo de Estudo de Estabilidade Reduzido no qual são testadas somente amostras dos extremos de determinado fator, em todos os tempos. O modelo assume que a estabilidade de qualquer nível intermediário é representada pelos extremos testados;

II- Condições de Armazenamento: circunstâncias nas quais o produto deve ser mantido, compreendendo faixa de temperatura, umidade e qualquer outra recomendação específica;

III- Cuidados de Conservação: condições recomendadas com base no Estudo de Estabilidade, compreendendo a faixa de temperatura e umidade nas quais o produto deve ser armazenado;

IV- Data de Fabricação do Medicamento: data inicial de processo de fabricação, que coincide com a pesagem das matérias-primas ativas e dos excipientes que nele serão empregados;

V- Data de Reteste do IFA: data estabelecida pelo fabricante do IFA, baseada em Estudos de Estabilidade, após a qual o material deve ser novamente testado para garantir-se que permanece adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do IFA, mantidas as Condições de Armazenamento pré-estabelecidas;

VI- Embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível, ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos e IFA;

VII- Embalagem Impermeável: embalagem que provê barreira completa à passagem de vapores, gases ou solventes;

VIII- Embalagem Multidose: embalagem da qual não é possível a retirada de uma única unidade posológica sem que se exponha outra unidade posológica, cuja utilização se dará em outro momento;

IX- Embalagem Primária: embalagem que mantém contato direto com o IFA ou medicamento;

X- Embalagem Secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a Embalagem Primária ou Envoltório Intermediário, podendo conter uma ou mais Embalagens Primárias;

XI- Envoltório Intermediário: embalagem opcional que está em contato com a Embalagem Primária e que constitui envoltório ou qualquer outra forma de proteção removível, podendo conter uma ou mais Embalagens Primárias;

XII- Especificações de Estabilidade: conjunto de testes físicos, químicos e microbiológicos, acompanhados de seus critérios de aceitação, que deve ser cumprido para assegurar qualidade adequada do IFA ou medicamento durante todo o seu Prazo de Validade;

XIII- Especificações de Liberação: conjunto de testes físicos, químicos e microbiológicos, acompanhados de seus critérios de aceitação, que deve ser aplicado no momento da liberação do IFA ou medicamento, pelo Controle da Qualidade, para assegurar o cumprimento das Especificações de Estabilidade em toda a vida útil do produto;

XIV- Estudo de Estabilidade: estudo projetado para testar e prover evidência quanto à variação da qualidade de IFA ou medicamento em função do tempo, diante da influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas do IFA e dos excipientes farmacêuticos, bem como da forma farmacêutica, do processo de fabricação, do tipo e propriedades dos materiais de embalagem, com o objetivo de estabelecer a Data de Reteste do IFA ou o Prazo de Validade do IFA e do medicamento;

XV- Estudo de Estabilidade Acelerado: estudo projetado para avaliar possíveis alterações físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de IFA ou medicamentos, em condições forçadas de armazenamento, visando a auxiliar na determinação do Prazo de Validade e a avaliar o efeito de curtas excursões fora dos Cuidados de Conservação preconizados;

XVI- Estudo de Estabilidade de Acompanhamento: estudo realizado após a concessão do registro, com o objetivo de monitorar e confirmar o Prazo de Validade do medicamento ou IFA;

XVII- Estudo de Estabilidade em Uso: estudo projetado para medicamentos acondicionados em Embalagens Multidose, com a finalidade de prover informação inicial e final que comprove o período de utilização pelo qual o produto mantém sua estabilidade, após abertura e subseqüentes reaberturas da Embalagem Primária, e armazenamento nas condições determinadas pelo período de utilização;

XVIII- Estudo de Estabilidade de Longa Duração: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de IFA ou medicamento, nas Condições de Armazenamento e Prazo de Validade propostas. Para IFA, este estudo também pode ser utilizado para definição da data de reteste;

XIX- Estudo de Estabilidade Reduzido: estudo projetado com base em justificativa técnico-científica, no qual parte das amostras de cada combinação de Fatores de Estabilidade do Produto não é testada em todos os tempos;

XX- Estudo de Degradação Forçada: estudo que permite a geração de produtos de degradação, por meio da exposição do IFA ou produto acabado a condições de estresse, como luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica, oxidação, entre outras;

XXI- Estudo de Fotoestabilidade: estudo que tem a finalidade de demonstrar que o produto, quando exposto à luz, se mantém dentro das especificações;

XXII- Fatores de Estabilidade do Produto: características do produto que tem influência em sua estabilidade, que incluem mas não se limitam a: concentração, volume, formato da embalagem e sistema de fechamento;

XXIII- Fitoterápico: medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, definidos de acordo com a norma de registro e de notificação vigentes;

XXIV- Impureza: qualquer componente não desejável, presente no IFA ou medicamento;

XXV- Matrização: modelo de Estudo de Estabilidade Reduzido, com base estatística, no qual subgrupo de amostragem, selecionado a partir do número total de amostras possíveis para todos os fatores de combinação, é testado em tempo especificado, sendo outro subgrupo testado no tempo subseqüente. O modelo assume que a estabilidade de cada subgrupo da amostragem representa a estabilidade de todas as amostras de determinado intervalo de tempo;

XXVI- Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade: método validado, capaz de detectar possíveis mudanças em atributo(s) de qualidade do IFA ou medicamento, durante seu Prazo de Validade;

XXVII- Prazo de Validade: tempo durante o qual o IFA ou o medicamento poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos Estudos de Estabilidade específicos, mantidas as Condições de Armazenamento e transporte previamente estabelecidas;

XXVIII- Relatório de Estudo de Estabilidade: documento por meio do qual se apresentam os resultados consolidados dos Estudos de Estabilidade.

CAPÍTULO II DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Seção I Das Disposições Gerais

Art. 3º Os Estudos de Estabilidade dos medicamentos e IFAs a serem comercializados e utilizados no Brasil devem ser realizados sempre que solicitados em normas que dispõem sobre registro ou alterações pós-registro, e de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Parágrafo único. Os Estudos de Estabilidade de Acompanhamento devem ser realizados conforme disposto nesta Resolução e os respectivos relatórios devem ser apresentados sempre que solicitados por autoridade sanitária.

Art. 4º Para produtos importados e armazenados a granel, deverão ser realizados estudos adicionais que garantam a manutenção da qualidade do produto até a etapa de Embalagem Primária.

Art. 5º Poderão ser aceitos, no momento do protocolo de uma petição, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 6 (seis) meses, desde que acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

§1º Petições de ampliação do Prazo de Validade não serão deferidas antes da apresentação dos estudos mencionados no *caput* deste Artigo com resultado, no mínimo, até o Prazo de Validade proposto.

§2º Petições de registro de IFA, registro de medicamento, inclusão de nova concentração e de nova forma farmacêutica não serão deferidas antes da apresentação dos estudos mencionados no *caput* deste Artigo com resultados de, no mínimo, 12 (doze) meses.

Art. 6º O Estudo de Estabilidade Acelerado concluído deve ser apresentado ainda que o Estudo de Estabilidade de Longa Duração esteja finalizado.

Art. 7º Os protocolos, relatórios de estabilidade e os dados brutos devem ser disponibilizados sempre que requisitados por autoridade sanitária competente.

Parágrafo único. A documentação referente a Estudos de Estabilidade não deve ser descartada, enquanto esses forem os estudos que justifiquem o Prazo de Validade do produto.

Art. 8º A ANVISA deve ser imediatamente notificada nos casos de resultados fora da especificação em Estudos de Estabilidade, de condição aprovada.

§1º As ações corretivas tomadas pela empresa devem ser informadas na notificação de que trata o *caput* deste Artigo.

§2º Se o resultado fora da especificação ocorrer em Estudo de Estabilidade de Acompanhamento, a empresa deverá realizar novo Estudo de Estabilidade de Longa Duração ou justificar tecnicamente por que esse estudo não é necessário.

Art. 9º Para fins de registro e mudanças pós-registro, são aceitos como Estudo de Estabilidade Reduzido os modelos por Agrupamento e Matrização.

Parágrafo único. O uso do modelo reduzido somente será aceito se os dados não obtidos forem corretamente representados pelos dados obtidos.

Art. 10 Os dados de Estudo de Estabilidade em modelo reduzido devem ser avaliados conforme os mesmos modelos e técnicas utilizados para os dados de um modelo de estudo completo.

Parágrafo único. No caso de reprovação de teste em um determinado tempo, este teste será considerado reprovado neste mesmo tempo em todos os estudos nos quais ele não tenha sido realizado.

Seção II

Do Estudo de Estabilidade Acelerado, de Longa Duração e de Acompanhamento

Art. 11 Os Estudos de Estabilidade de Longa Duração e de Acompanhamento do IFA devem ser realizados:

- I- de acordo com o Anexo I desta Resolução; ou
- II- de acordo com o Anexo II desta Resolução.

Parágrafo único. Os Estudos de Estabilidade de Longa Duração e de Acompanhamento do IFA, realizados de acordo com o estabelecido no inciso II deste artigo, devem ser justificados e obedecer às condições climáticas relativas à maior temperatura e à maior umidade observadas, consideradas tanto a temperatura e umidade do país em que o IFA fora fabricado quanto aquelas do país em que o medicamento é fabricado.

Art. 12 Os Estudos de Estabilidade Acelerados, de Longa Duração e de Acompanhamento para medicamentos e os Estudos de Estabilidade Acelerados do IFA devem ser realizados nas condições de temperatura e umidade previstas no Anexo I desta Resolução.

§1º Quando a embalagem utilizada no Estudo de Estabilidade for comprovadamente impermeável à umidade, não será necessário realizar o estudo nas condições de umidade previstas no Anexo I desta Resolução.

§2º Quando se tratar de produtos de base aquosa, será permitida a realização do estudo em condições de umidade diferentes do requisitado no Anexo I desta Resolução, desde que o resultado de perda de peso seja corrigido para a umidade de referência, por meio de cálculo cientificamente válido.

Art. 13 É permitido realizar Estudo de Estabilidade de Longa Duração e acompanhamento em condição diferente do previsto no *caput* deste Artigo quando o medicamento for utilizado exclusivamente em hospitais e for demonstrada a impossibilidade de serem adotadas as condições previstas no Anexo I desta Resolução, situação na qual o estudo para o medicamento deverá ser realizado a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$.

Parágrafo único. Nos casos previstos no *caput* deste Artigo, deverá constar alerta, na bula e no rótulo do medicamento, indicando que o medicamento deverá ser armazenado abaixo de 25°C .

Art. 14 Os IFAs e medicamentos que necessitem de Condições de Armazenamento diferentes das previstas nesta Resolução deverão ser tratados caso a caso.

Art. 15 Caso o IFA ou medicamento com condição de armazenamento de 2°C a 8°C apresente resultados fora de especificação nos primeiros 3 (três) meses do Estudo de Estabilidade Acelerado, o efeito de variações, em curtos períodos, fora das Condições de Armazenamento recomendadas, deve ser avaliado, observadas as condições descritas para a sua expedição ou manipulação.

§1º Nos casos previstos no *caput* deste Artigo, o Prazo de Validade para medicamentos ou IFA, ou a data de reteste de IFA serão baseados somente nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

§2º A avaliação a que se refere o *caput* deste Artigo deve ser baseada em estudos adicionais conduzidos em 1 (um) lote do IFA ou medicamento, por período menor que 3 (três) meses, por meio da realização de testes com maior frequência.

§3º Nos casos previstos no *caput* deste Artigo, é desnecessário continuar o estudo até 6 (seis) meses.

Art. 16 Não é necessário realizar Estudos de Estabilidade Acelerados para IFA ou medicamento com condição de armazenamento de -25°C a -15°C .

§1º Nos casos previstos no *caput* deste Artigo, o Prazo de Validade para medicamentos ou IFA e a data de reteste de IFA serão baseados somente nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

§2º Testes devem ser conduzidos em um lote do IFA ou medicamento a uma temperatura mais elevada, por período apropriado de tempo, a fim de determinar-se o efeito de pequenos intervalos de permanência do material fora das Condições de Armazenamento descritas no rótulo, de acordo com as condições descritas para manipulação, expedição e transporte.

Art. 17 O Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado no medicamento ou IFA, após a conclusão do Estudo de Estabilidade de Longa Duração, desde que o resultado do estudo de longa duração seja satisfatório.

Art. 18 Para medicamentos, o Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado no Brasil.

Seção III **Do Estudo de Estabilidade Pós-reconstituição**

Art. 19 Para medicamentos que demandem reconstituição ou diluição antes do uso, deve ser realizado estudo adicional para determinar o Prazo de Validade do produto acabado, nas condições de uso a serem estipuladas na bula.

Art. 20 As frases correspondentes aos Cuidados de Conservação e ao Prazo de Validade após reconstituição ou diluição devem ser incluídos na bula e no rótulo.

Art. 21 O Estudo de Estabilidade Pós-reconstituição ou diluição deve ser realizado em uma das condições de Estudo de Estabilidade de Longa Duração definidas no Anexo I desta Resolução, apresentando:

I- resultado inicial, que corresponda ao produto imediatamente após reconstituição ou diluição, e

II- resultado final, que corresponda ao produto reconstituído e diluído pelo tempo máximo recomendado.

Art. 22 O medicamento será dispensado do Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição quando as duas condições a seguir forem cumpridas:

I- a administração imediatamente após reconstituição ou diluição for explicitamente recomendada em bula, e

II- a Embalagem Primária não for Multidose.

Art. 23 O Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição deve ser realizado em todos os Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro ou em alterações pós-registro que solicitem 3 (três) lotes de estabilidade, conforme norma vigente.

Parágrafo único. Caso haja indícios de instabilidade após reconstituição ou diluição, este estudo poderá ser solicitado também nos demais Estudos de Estabilidade.

Art. 24 A estabilidade após reconstituição ou diluição deverá ser testada, minimamente, nos tempos inicial e final do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

Parágrafo único. Quando houver submissão com Estudo de Estabilidade em andamento, a estabilidade após reconstituição ou diluição também deverá ser testada no último tempo disponível antes da submissão.

Art. 25 O Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição deve ser conduzido por meio da utilização de todos os diluentes para reconstituição ou diluição especificados na bula.

Art. 26 No Estudo de Estabilidade pós-reconstituição, além do disposto no Art. 21 deve ser apresentado estudo que comprove a estabilidade do medicamento frente exposição à luz, nas condições de utilização.

Art. 27 No Estudo de Estabilidade pós-reconstituição ou diluição, todos os testes previstos no protocolo do Estudo de Estabilidade de Longa Duração devem ser realizados para os tempos previstos nos incisos I e II do Art. 21 desta Resolução.

Parágrafo único. Quando qualquer teste não for realizado, ou houver alteração das especificações, a justificativa técnica correspondente deve ser apresentada.

Seção IV Do Estudo de Estabilidade em Uso

Art. 28 Para medicamentos acondicionados em Embalagens Multidose, estudo adicional deve ser realizado para determinar o Prazo de Validade do produto após aberto.

§1º O estudo adicional citado no *caput* deste Artigo deve ser realizado em uma das condições de Estudo de Estabilidade de Longa Duração definidas no Anexo I desta Resolução e deve simular o uso do produto.

§2º Para produtos injetáveis, o estudo adicional citado no *caput* deste Artigo também deverá avaliar a capacidade de o sistema de fechamento resistir às repetidas inserções e retiradas da agulha.

Art. 29 As frases correspondentes aos Cuidados de Conservação e ao Prazo de Validade do produto após aberto devem ser incluídas na bula e no rótulo dos medicamentos acondicionados em Embalagens Multidose.

Art. 30 O Estudo de Estabilidade em Uso deve comprovar estabilidade, no mínimo, pelo período previsto para a permanência do medicamento em sua Embalagem Primária, após abertura, apresentando:

- I- resultado inicial, que corresponde ao produto antes ou imediatamente após a abertura, e
- II- resultado no final do prazo de uso.

Art. 31 O Estudo de Estabilidade em Uso deve ser realizado em todos os Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no momento do registro ou em alterações pós-registro que solicitem 3 (três) lotes de estabilidade, conforme norma vigente.

Parágrafo único. Caso haja indícios de instabilidade em uso, o estudo de que trata o *caput* deste artigo poderá ser solicitado nos demais Estudos de Estabilidade de que trata esta Resolução.

Art. 32 A Estudo de Estabilidade em Uso deverá ser testada, minimamente, nos tempos inicial e final do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

Art. 33 Para medicamentos com posologia definida, o Estudo de Estabilidade em Uso deve comprovar a estabilidade pelo período máximo de duração do tratamento, considerada a menor posologia.

Art. 34 Para medicamentos sem posologia mínima definida ou de uso esporádico, o Estudo de Estabilidade em Uso deve ser realizado conforme uma das três opções a seguir:

I - até o final do Prazo de Validade proposto para o produto fechado;

II - até que haja reprovação em algum teste; ou

III- até o prazo pré-estabelecido de validade após aberto, considerado estudos anteriores de Estudo de Estabilidade em Uso.

Art. 35 No Estudo de Estabilidade em Uso, todos os testes previstos no protocolo do Estudo de Estabilidade de Longa Duração devem ser realizados para os tempos previstos nos incisos I e II do Art. 30 .

Parágrafo único. Quando qualquer teste não for realizado, ou houver alteração das especificações, a justificativa técnica correspondente deve ser apresentada.

Seção V
Do Estudo de Degradação Forçada
Subseção I

Do Estudo de Degradação Forçada em IFA

Art. 36 O Estudo de Degradação Forçada em IFA deve ser conduzido em 1 (um) lote.

Art. 37 Os efeitos da temperatura, da umidade, da oxidação, da luz e a susceptibilidade à hidrólise em ampla faixa de valores de pH devem ser incluídos no Estudo de Degradação Forçada em IFA.

Parágrafo único. A não realização de algum dos testes citados no *caput* deste Artigo deve ser tecnicamente justificada.

Art. 38 Para fins de desenvolvimento e validação da metodologia analítica, deve-se limitar a exposição do IFA às condições de estresse, e os Estudos de Degradação Forçada devem ser finalizados antes de decomposição excessiva do IFA.

§1º Os estudos de que trata o *caput* deste Artigo poderão ser finalizados após um nível de decomposição evidente, que supere as variações analíticas do método.

§2º Os níveis de exposição usados pela empresa e a ausência de degradação devem ser justificados.

Art. 39 Não será necessário avaliar especificamente algumas Impurezas quando for demonstrado que estas não se formarão nas condições de estabilidade acelerada e de longa duração.

Subseção II

Do Estudo de Degradação Forçada em medicamentos

Art. 40 Para medicamentos novos, genéricos e similares, os Estudos de Degradação Forçada devem ser conduzidos de acordo com a norma que dispõe sobre notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

Art. 41 Para Fitoterápicos, medicamentos específicos, dinamizados, de notificação simplificada e radiofármacos, os métodos de análise utilizados nos Estudos de Estabilidade devem ser validados quanto à seletividade, conforme norma que dispõe sobre validação analítica.

Parágrafo único. Para os produtos descritos no *caput* deste Artigo, a quantificação dos produtos de degradação nos Estudos de Estabilidade deve ser realizada quando:

I- produtos de degradação forem citados em monografias de compêndios oficiais, ou

II- envolver produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que possam gerar ineficácia terapêutica.

Art. 42 Os Estudos de Degradação Forçada também devem ser utilizados para identificar se existe alguma condição à qual o IFA ou medicamento é particularmente sensível.

§1º Nos medicamentos, caso seja detectada degradação, quando da exposição do produto a temperatura inferior a 50°C no parâmetro de degradação térmica, deve ser incluída na bula e na rotulagem frase de alerta informando que exposição ao calor deve ser evitada.

§2º Nos medicamentos, caso seja detectada degradação quando da exposição do produto a umidade, deve ser incluída, na bula e na rotulagem, frase de alerta informando de ser evitada exposição a umidade.

§3º Caso outra sensibilidade específica do medicamento seja detectada, esta deve ser indicada na bula e na rotulagem.

Seção VI

Dos Estudos Específicos de Estabilidade

Art. 43 Para IFA e medicamentos armazenados sob refrigeração, deve-se realizar estudo adicional sobre a influência do congelamento em sua eficácia, segurança e qualidade.

§1º Caso o congelamento tenha impacto negativo em algum dos atributos mencionados no *caput* deste Artigo, deve ser incluído no rótulo alerta para que o produto não seja congelado.

§2º Caso estudo adicional de que trata o *caput* deste Artigo não seja realizado, justificativa técnica deve ser apresentada.

Art. 44 Para medicamento semissólido, deve ser avaliada a necessidade de se realizar estudo adicional sobre a influência de ciclos de temperaturas altas e baixas em sua eficácia, segurança e qualidade.

§1º Caso os ciclos de temperatura tenham impacto negativo em algum dos atributos mencionados no *caput* deste Artigo, deve ser incluído no rótulo alerta para que o produto não seja exposto a grandes variações de temperatura.

§2º Caso estudo adicional de que trata o *caput* deste artigo não seja realizado, justificativa técnica deve ser apresentada.

CAPÍTULO III DO PROCEDIMENTO NOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE E FOTOESTABILIDADE

Seção I Da condução do Estudo de Estabilidade

Art. 45 Para Estudos de Estabilidade, os procedimentos de amostragem adotados devem assegurar total representatividade e homogeneidade do(s) lote(s) objeto(s) do estudo.

Art. 46 As amostras devem ser retiradas da câmara climática e analisadas de acordo com a frequência definida no protocolo e armazenadas nas condições propostas para o produto.

§1º O cronograma deve definir a realização das análises imediatamente após a retirada das amostras.

§2º Serão tolerados atrasos de realização de análise em relação ao cronograma de no máximo 30 (trinta) dias corridos.

Art. 47 A data de entrada das amostras na câmara climática é considerada tempo inicial do Estudo de Estabilidade.

Art. 48 A temperatura e a umidade reais das câmaras de estabilidade devem ser monitoradas durante o Estudo de Estabilidade, de forma a possibilitar a detecção de falhas a qualquer momento.

Parágrafo único. O efeito de variações de temperatura devido a falha no equipamento deve ser registrado e ter seu impacto avaliado no Estudo de Estabilidade.

Art. 49 O impacto da composição da embalagem e seu sistema de fechamento na estabilidade do produto deve ser avaliado durante todo o Prazo de Validade do produto.

Art. 50 Os Estudos de Estabilidade de medicamentos devem ser executados exclusivamente na Embalagem Primária, observada a mesma composição química e as mesmas características físicas da embalagem de comercialização.

§1º Se o Envoltório Intermediário ou Embalagem Secundária tiver função comprovadamente protetora, os Estudos de Estabilidade deverão ser conduzidos com o medicamento no sistema formado por Embalagem Primária, Envoltório Intermediário e Embalagem Secundária, conforme o caso.

§2º Nas situações previstas no §1º deste Artigo, devem ser incluídas recomendações na bula e na rotulagem para que o medicamento não seja retirado da embalagem protetora até o uso.

Art. 51 As amostras destinadas ao Estudo de Estabilidade de IFAs devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem de comercialização.

Art. 52 Métodos indicativos de estabilidade devem ser utilizados nas análises de estabilidade.

Parágrafo único. Justificativa técnica deve ser apresentada para produtos aos quais os métodos indicativos de estabilidade não sejam aplicáveis.

Art. 53 Os métodos de análise não devem ser alterados nem substituídos durante a condução do estudo.

Parágrafo único. Caso haja proposição de um novo método, este pode ser adicionado ao estudo sem exclusão ou alteração do método anterior.

Art. 54 Nos casos em que houver mais de um local de realização das análises, os métodos utilizados deverão ser validados em todos os locais.

Seção II

Da Avaliação do Estudo de Estabilidade

Art. 55 A avaliação estatística dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração deve ser realizada para assegurar que o Prazo de Validade ou data de reteste propostos sejam aplicáveis para todos os lotes fabricados em condições semelhantes.

Art. 56 Os resultados dos testes do Estudo de Estabilidade devem ser avaliados estatisticamente quanto à variação entre lotes e à análise de tendência.

Parágrafo único. A avaliação estatística deve considerar os resultados de teor, produtos de degradação e quaisquer outros atributos apropriados.

Art. 57 Variações referentes aos resultados obtidos para diferentes lotes (variação interlotes), que não sejam coerentes com os desvios encontrados na validação do método analítico, devem ser investigadas e justificadas.

Art. 58 A influência da variação interlotes no resultado da análise de tendência deve ser avaliada.

Art. 59 As causas que levam a resultados fora de tendência devem ser apresentadas.

Art. 60 A não utilização de método estatístico para avaliação de tendência deve ser justificada.

Art. 61 A empresa deve confirmar a especificação de liberação após avaliar a tendência dos resultados no Estudo de Estabilidade.

Art. 62 As Especificações de Liberação e estabilidade devem ser definidas durante o desenvolvimento do produto, de maneira que este cumpra com os requisitos previstos em normas e monografias de compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, sempre que disponíveis, durante todo o seu Prazo de Validade.

Seção III

Da condução do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 63 A temperatura dentro da câmara de fotoestabilidade deve ser adequadamente controlada.

Art. 64 A câmara de fotoestabilidade deve ser opticamente isolada.

Art. 65 A fonte de luz deve vir acompanhada da especificação espectral do fabricante e estar de acordo com o protocolo definido pela empresa.

Art. 66 Fonte de luz com composição espectral de padrão reconhecido, que inclua os comprimentos de onda das regiões do ultravioleta e do visível, deve ser utilizada.

Parágrafo único. Devem ser utilizados filtros para eliminar radiação significativa abaixo de 320nm.

Art. 67 Dados de qualificação da fonte de luz e do sistema actinométrico utilizado devem ser disponibilizados, sempre que requisitados por autoridade sanitária.

Art. 68 As amostras devem ser expostas a, no mínimo, 1,2 milhões de lux horas e a uma energia de ultravioleta próxima de no mínimo 200 watt horas/m².

Art. 69 A fim de assegurar o cumprimento do disposto no Art. 68 desta Resolução, a exposição à fonte de luz das amostras e do sistema actinométrico qualificado deve ocorrer em conjunto.

Art. 70 As amostras devem ser dispostas de modo que todas as suas unidades ou todo o seu conteúdo tenha exposição direta à luz.

Art. 71 Todas as amostras devem ser acondicionadas em recipientes de material quimicamente inerte.

Art. 72 No caso de amostras protegidas serem utilizadas como controles para avaliação das alterações provocadas pela temperatura induzida no processo, estas deverão ser acondicionadas juntamente com as amostras em teste.

CAPÍTULO IV DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE EM IFA

Seção I Dos Testes

Art. 73 No Estudo de Estabilidade do IFA, devem ser testados todos os atributos de qualidade que tenham impacto potencial na eficácia e segurança, e que possam sofrer mudança por influência de tempo, temperatura, umidade ou qualquer outro fator de exposição.

Seção II Do Protocolo e do Relatório do Estudo

Art. 74 O protocolo do Estudo de Estabilidade de IFA deve conter as seguintes informações:

I- identificação do IFA por Denominação Comum Brasileira (DCB), Denominação Comum Internacional (DCI) ou Chemical Abstract Service (CAS);

II- as provas ou ensaios a serem realizados, informando os critérios de aceitação;

III- o cronograma de execução;

IV- nome e endereço do fabricante do IFA;

V- procedimento de amostragem;

VI- as condições do estudo;

VII- os Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade utilizados em todos os testes;

VIII- o material de acondicionamento utilizado;

IX- endereço da localização das câmaras climáticas; e

X- endereço do laboratório onde são realizados os testes.

Art. 75 O protocolo e o relatório do estudo serão exigidos para os Estudos de Fotoestabilidade e degradação forçada.

Art. 76 O Relatório de Estudo de Estabilidade de IFA deve apresentar, em forma de tabela, os resultados obtidos a partir da avaliação conduzida de acordo com o estabelecido no protocolo.

Art. 77 O Relatório de Estudo de Estabilidade de IFA deve apresentar as seguintes informações:

I- identificação do IFA por DCB, DCI ou CAS;

II- número do(s) lote(s);

III- tamanho do(s) lote(s);

IV- especificação do material de acondicionamento;

V- data de fabricação do(s) lote(s);

VI- data de início do estudo (dia/mês/ano);

VII- número de amostras testadas por lote;

VIII- número de amostras analisadas por período;

IX- Condições de Armazenamento;

X- frequência dos testes;

XI- Especificações de Estabilidade;

XII- os Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade utilizados em todos os testes;

XIII- resultados dos testes realizados;

XIV- avaliação estatística dos resultados;

XV- endereço da localização das câmaras climáticas;

XVI- local do estudo e local de realização das análises; e

XVII- conclusão.

Parágrafo único. Quando qualquer das informações descritas nos incisos deste Artigo não constar do relatório do estudo, a correspondente justificativa técnica deve ser apresentada.

Art. 78 A conclusão do Relatório do Estudo de Estabilidade deverá:

I- abordar como a qualidade do IFA varia ao longo do tempo, e

II- estabelecer o Prazo de Validade ou data de reteste, além de recomendar as Condições de Armazenamento.

Parágrafo único. Na conclusão do Relatório do Estudo de Estabilidade deverá ser explicitamente informado se está sendo solicitado Prazo de Validade ou data de reteste.

Seção III Seleção de Lotes

Art. 79 Os Estudos de Estabilidade Acelerados e de Longa Duração devem ser conduzidos com, no mínimo, 3 (três) lotes de IFA.

Parágrafo único. A quantidade exigida de lotes pode ser menor que 3 (três), em função de regulamentação em norma que dispõe sobre registro ou alterações pós-registro de IFA.

Art. 80 Os Estudos de Estabilidade de Acompanhamento devem ser conduzidos com 1 (um) lote de IFA por ano, exceto se nenhum lote do IFA houver sido produzido no ano.

Seção IV Do Prazo de Validade e da Data de Reteste

Art. 81 O Prazo de Validade ou a Data de Reteste do IFA deve ser determinado(a) por Estudo de Estabilidade de Longa Duração, de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Art. 82 Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação.

Art. 83 Nos casos em que forem apresentados resultados de Estudo de Estabilidade Acelerado concluído e estudo de Longa Duração de, no mínimo, 12 (doze) meses, o Prazo de Validade ou a data de reteste provisório(a) será de no máximo 24 (vinte e quatro) meses.

Parágrafo único. O Prazo de Validade provisório será estabelecido a partir da análise estatística dos resultados apresentados.

Seção V

Da Frequência dos Testes de Estabilidade

Art. 84 Os testes referentes ao Estudo de Estabilidade Acelerado, quando previstos no protocolo, devem ser realizados no tempo inicial e em 3 (três) e 6 (seis) meses, para: aspecto, teor do IFA, quantificação de produtos de degradação individuais e totais e, quando aplicável, a identificação de produtos de degradação.

Art. 85 Os testes referentes ao Estudo de Estabilidade de Longa Duração, quando previstos no protocolo, devem ser realizados, no tempo inicial, em 3 (três), 6 (seis), 9 (nove), 12 (doze), 18 (dezoito) e 24 (vinte e quatro) meses, e anualmente, após o 24º mês, até o final do Prazo de Validade ou da data de reteste, para aspecto, teor do IFA, quantificação de produtos de degradação e, quando aplicável, a identificação de produtos de degradação.

Art. 86 A empresa deve avaliar a criticidade dos outros testes realizados para o IFA em estudo.

§1º Os testes considerados não críticos podem ser realizados somente ao final dos Estudos de Estabilidade Acelerados, a cada 12 (doze) meses e ao final do Prazo de Validade ou da data de reteste, nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração, tomando como referência o tempo inicial.

§2º Os testes considerados críticos devem ser realizados na frequência descrita nos Art. 84 e Art. 85 desta Resolução.

Art. 87 Todos os testes propostos no protocolo devem ser realizados a cada 12 (doze) meses e no final do Prazo de Validade ou na data de reteste proposta no Estudo de Estabilidade de Acompanhamento.

Seção VI

Do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 88 O Estudo de Fotoestabilidade no IFA deve demonstrar que de dada exposição à luz não decorra resultados fora da especificação.

Art. 89 O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado com 1 (um) lote representativo de produção do IFA.

Parágrafo único. Caso haja resultado fora da especificação, o estudo deve ser repetido com 2 (dois) lotes adicionais representativos de produção.

Art. 90 O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no IFA fora de sua embalagem de comercialização, completamente exposto à fonte de luz.

Parágrafo único. Caso haja resultado fora da especificação, ou seja presumida a fotossensibilidade do IFA, com apresentação de bibliografia científica comprovando este comportamento, o estudo deve ser realizado no IFA dentro da embalagem fotoprotetora, observadas as especificações de embalagem a serem adotadas para o produto comercializado.

Art. 91 Após exposição à fonte de luz, conforme Art. 90 desta Resolução, todos os testes necessários para assegurar a manutenção da qualidade do IFA devem ser realizados.

Art. 92 Com base nos resultados dos Estudos de Fotoestabilidade, a empresa deve:

I- informar as precauções a serem adotadas durante a fabricação ou formulação de medicamentos que utilizam o IFA, e

II- informar sobre a necessidade de utilização de embalagem resistente à luz para o IFA.

Art. 93 A não apresentação de Estudo de Fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o IFA não sofre degradação na presença de luz.

CAPÍTULO V DOS REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DE ESTABILIDADE EM MEDICAMENTOS

Seção I Dos Testes

Art. 94 No Estudo de Estabilidade do medicamento, devem ser testados todos os atributos de qualidade que tenham impacto potencial na eficácia e segurança, e que possam sofrer mudança por influência de tempo, temperatura, umidade ou qualquer outro fator de exposição.

Art. 95 Para avaliação da dissolução durante o Estudo de Estabilidade, deve ser avaliada a necessidade de utilizar perfil de dissolução ou especificação com mais de um ponto, conforme resultados de perfil de dissolução obtidos durante o desenvolvimento do produto.

Parágrafo único. Justificativa técnica para a definição da especificação de dissolução deve ser apresentada à ANVISA.

Seção II Do Protocolo e Relatório de Estudo de Estabilidade

Art. 96 O protocolo de Estudo de Estabilidade deve conter as seguintes informações:

- I- nome do medicamento e identificação do IFA por DCB;
- II- testes a serem realizados e as Especificações de Estabilidade;
- III- cronograma de execução;
- IV- as seguintes características do lote submetido ao estudo:
 - a. nome e endereço do fabricante do medicamento;
 - b. processo de fabricação quando houver mais de um; e
 - c. tamanho do lote.
- V- quantidade das amostras;
- VI- procedimento de amostragem;
- VII- descrição do método estatístico a ser utilizado na avaliação dos resultados;
- VIII- condições do estudo;
- IX- Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade utilizados para todos os testes;
- X- material de acondicionamento primário;
- XI- endereço da localização das câmaras climáticas; e
- XII- endereço do laboratório onde são realizadas as análises para fins de estabilidade.

Art. 97 O protocolo e o relatório serão exigidos para os Estudos de Fotoestabilidade, estabilidade pós-reconstituição e Estudo de Estabilidade em Uso, nos casos em que houver necessidade desses estudos.

Art. 98 O Relatório do Estudo de Estabilidade deve apresentar, em forma de tabela, os resultados obtidos a partir da avaliação conduzida de acordo com o estabelecido no protocolo.

Art. 99 O Relatório do Estudo de Estabilidade, além das informações constantes no protocolo, deve conter:

- I- data de fabricação do lote;
- II- apresentação;
- III- lote do IFA utilizado;
- IV- data de fabricação do IFA utilizado;
- V- nome e endereço do fabricante do IFA utilizado;
- VI- lote do produto a granel, quando aplicável;
- VII- lote do produto intermediário, quando aplicável;

- VIII- número e tamanho do lote do produto acabado;
- IX- data de início do estudo;
- X- frequência dos testes;
- XI- processo de produção, em caso de haver mais de um processo produtivo aprovado;
- XII- data da análise em cada tempo;
- XIII- resultados dos testes;
- XIV- avaliação estatística dos resultados; e
- XV- conclusão.

Art. 100 A conclusão deverá:

- I- abordar como a qualidade do medicamento varia ao longo do tempo, em razão da influência das condições dos estudos realizados;
- II- sugerir o Prazo de Validade do produto, e
- III- recomendar as condições de seu armazenamento.

Seção III Da Seleção dos Lotes

Art. 101 Os lotes do medicamento utilizados nos Estudos de Estabilidade devem ser representativos do processo de fabricação em escala industrial, observada a mesma forma farmacêutica, formulação e Embalagem Primária a ser utilizada na comercialização do produto.

Art. 102 O número de lotes a ser selecionado para condução dos Estudos de Estabilidade Acelerados e de Longa Duração deve seguir norma que dispõe sobre registro ou mudanças pós-registro, conforme o caso.

§1º Estudos de Estabilidade pós-reconstituição e em Uso devem ser realizados no mesmo número de lotes previsto para Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

§2º Quando a norma descrita no *caput* deste Artigo solicitar mais de 1 (um) lote, cada lote do produto acabado deverá utilizar 1 (um) lote diferente do IFA do mesmo fabricante.

§3º O disposto no §2º não se aplica a medicamentos dinamizados.

§4º Quando a norma descrita no *caput* deste Artigo solicitar Estudo de Estabilidade de mais de um lote, deverão ser apresentados à ANVISA estudos com lotes do mesmo tamanho, processo de produção, fórmula e fabricante do IFA.

§5º O número de lotes submetidos a Estudos de Estabilidade, determinado na norma que dispõe sobre registro de medicamentos, aplica-se a medicamentos a serem registrados com somente:

- I- 1 (um) local de fabricação do IFA;
- II- 1 (uma) rota de síntese ou método de obtenção do IFA;
- III- 1 (um) local de fabricação do medicamento; e
- IV- 1 (um) processo de produção do medicamento.

§6º Para medicamentos a serem registrados com mais de uma condição referida no §5º deste Artigo, o número de lotes adicionais deve seguir norma que dispõe sobre mudanças pós-registro, para cada uma das condições.

Art. 103 Os Estudos de Estabilidade devem ser realizados com o número de lotes previsto no Art. 102 desta Resolução, para cada concentração, para cada volume, em cada tamanho de embalagem e em cada acondicionamento.

§1º O disposto no *caput* deste Artigo também se aplica para amostras-grátis nas quais o volume do produto acabado é diferente do registrado.

§2º O previsto no *caput* deste Artigo não se aplica aos casos em que for utilizado modelo de Estudo de Estabilidade Reduzido por Agrupamento.

Art. 104 Para seleção do(s) lote(s) que será(ão) utilizado(s) no Estudo de Estabilidade de Acompanhamento, deve-se considerar ao menos uma vez o lote que demande maior período de tempo para a conclusão de sua fabricação.

Art. 105 Para Estudo de Estabilidade de Acompanhamento, deverá ser selecionado:

- I- 1 (um) lote anual, para produtos com produção acima de 15 (quinze) lotes por ano; e
- II- 1 (um) lote a cada 2 (dois) anos, para produtos com produção inferior ou igual a 15 (quinze) lotes por ano;

Parágrafo único. O produto que representar o pior caso deverá ser selecionado para realização de Estudo de Estabilidade de Acompanhamento, nos seguintes casos:

- I- medicamentos com diferentes concentrações, mesma composição qualitativa e mesma relação fármaco/excipientes, e
- II- medicamentos dinamizados enquadrados como formas farmacêuticas comparadas.

Seção IV **Do Prazo de Validade**

Art. 106 O Prazo de Validade será determinado por Estudos de Estabilidade Acelerados e de Longa Duração, realizados de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

Parágrafo único. O prazo de que trata o *caput* deste Artigo será fixado de forma definitiva somente após avaliação de Estudo de Estabilidade de Longa Duração concluído.

Art. 107 Prazo de Validade provisório de, no máximo, 24 (vinte e quatro) meses poderá ser concedido ao produto acabado, quando:

I- o Estudo de Estabilidade Acelerado de 6 (seis) meses estiver aprovado e sem mudanças significativas;

II- o Estudo de Estabilidade de Longa Duração apresentar resultados dentro das especificações estabelecidas no respectivo protocolo, e

III- a avaliação estatística dos resultados dos estudos permitir a extrapolação dos resultados.

§1º O Prazo de Validade provisório será estabelecido a partir da análise estatística dos resultados apresentados e de estudos realizados anteriormente.

§2º Quando mudanças significativas ocorrerem durante o período de 3 (três) a 6 (seis) meses do Estudo de Estabilidade Acelerado, o Prazo de Validade provisório será baseado nos dados disponíveis do Estudo de Estabilidade de Longa Duração.

§3º São consideradas mudanças significativas:

I- perda de 5% no teor/potência do IFA em relação ao valor inicial, exceto medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico;

II- qualquer resultado fora do limite especificado;

III- dissolução com resultado fora do limite especificado para 12 (doze) unidades;

IV- alterações significativas no perfil cromatográfico ou perda de 10% no teor do IFA para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico; ou

V- perda de peso maior ou igual a 5%.

§4º Para embalagens que não são multidoso ou frascos menores que 1mL, perda de peso maior ou igual à descrita no inciso V do § 3º deste Artigo deve ser tecnicamente justificada.

Art. 108 O Prazo de Validade será baseado exclusivamente nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração para medicamento com condição de armazenamento de -15 °C a -25 °C.

Seção V

Da Frequência dos Testes de Estabilidade

Art. 109 Para o Estudo de Estabilidade Acelerado, devem ser realizados, quando previstos no protocolo, no tempo inicial, no 3º e no 6º mês do estudo, os seguintes testes:

I- aspecto;

II- teor;

III- quantificação de produtos de degradação;

IV- dissolução;

V- pH, e

VI- quantificação de antimicrobianos e antioxidantes.

Parágrafo único. Para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico, além dos testes previstos no *caput* deste Artigo, deve ser realizado, em todos os tempos, teste de desintegração.

Art. 110 Para o Estudo de Estabilidade de Longa Duração, quando previstos no protocolo, devem ser realizados os seguintes testes, no tempo inicial; a cada 3 (três) meses, durante o primeiro ano; a cada 6 (seis) meses, durante o segundo ano; e anualmente, a partir do terceiro ano do Prazo de Validade proposto:

I- aspecto;

II- teor;

III- quantificação de produtos de degradação;

IV- dissolução;

V- pH, e

VI- quantificação de antimicrobianos e antioxidantes.

§1º No caso de petições que sejam submetidas à ANVISA com o estudo em andamento, todos os testes devem ser realizados no último tempo de análise disponível no momento da submissão.

§2º Para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico, além dos testes previstos no *caput* deste Artigo, deve ser realizado, em todos os tempos, teste de desintegração.

Art. 111 A criticidade de todos os outros testes realizados para os medicamentos em estudo deverá ser avaliada.

§1º Os testes considerados não críticos podem ser realizados somente ao final dos Estudos de Estabilidade Acelerados, a cada 12 (doze) meses e ao final do Prazo de Validade, nos Estudos de Estabilidade de Longa Duração.

§2º Os testes considerados críticos devem ser realizados na mesma frequência descrita nos Art. 109 e Art. 110 desta Resolução.

Art. 112 Para Estudo de Estabilidade de Acompanhamento, todos os testes devem ser realizados a cada 12 (doze) meses, até o Prazo de Validade proposto.

Seção VI

Do Estudo de Fotoestabilidade

Art. 113 O Estudo de Fotoestabilidade em medicamentos deve demonstrar que a exposição à luz não gera resultados fora da especificação.

Art. 114 O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no medicamento, fora de sua Embalagem Primária, completamente exposto à fonte de luz.

Parágrafo único. O medicamento será considerado fotoestável, caso não haja resultados fora da especificação e não haja indício de interação entre o produto e a embalagem.

Art. 115 Caso haja resultado fora da especificação no teste de que trata o Art. 114 desta Resolução ou haja indício de interação entre o produto e a embalagem, o estudo deve ser realizado no medicamento dentro da Embalagem Primária proposta, observadas as mesmas especificações de Embalagem Primária a serem utilizadas no produto comercializado.

Parágrafo único. Se não houver resultado fora da especificação, o medicamento será considerado fotoestável, desde que mantido em sua Embalagem Primária, e será necessário acrescentar alerta em bula e rotulagem para que o medicamento seja protegido da luz.

Art. 116 Somente no caso de não ser possível obter resultados dentro das especificações do teste de que trata o Art. 115 desta Resolução, e quando comprovada tecnicamente a impossibilidade de utilizar Embalagem Primária com maior grau de fotoproteção, novo Estudo de Fotoestabilidade do produto poderá ser realizado em sua Embalagem Primária adicionada de outra proteção, que pode ser a Embalagem Secundária ou um Envoltório Intermediário.

§1º No caso previsto no *caput* deste Artigo, será necessário acrescentar à rotulagem alerta específico para que o medicamento não seja retirado de sua Embalagem Secundária ou do Envoltório Intermediário.

§2º Caso a proteção adicional seja a Embalagem Secundária, somente serão permitidas apresentações com 1 (uma) unidade por Embalagem Secundária.

Art. 117 Para fins de registro ou inclusão de novas concentrações ou formas farmacêuticas, o Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado inicialmente em 1 (um) lote que tenha a mesma fórmula e que simule o processo de produção que se pretende registrar.

§1º O estudo deve ser repetido em mais 1 (um) lote produzido com a fórmula, o processo, os equipamentos e o tamanho que se deseja registrar.

§2º Caso o lote mencionado no *caput* já cumpra com os requisitos do §1º deste Artigo, não é necessário repetir o estudo.

§3º O estudo deve ser repetido em mais 2 (dois) lotes com a fórmula, o processo, os equipamentos e o tamanho que se deseja registrar, caso o estudo do(s) lote(s) inicial(is) resulte em:

I- alteração de 5,0% ou mais no resultado de teor do IFA;

II- alteração no resultado de produtos de degradação individual ou totais, que seja maior ou igual à metade do limite de especificação;

III- qualquer mudança perceptível de aspecto no produto acabado, mesmo que este ainda cumpra com as especificações;

IV- alteração em qualquer outro teste, mediante diferença de 10,0% ou mais em relação ao resultado inicial; e

V- alterações significativas no perfil cromatográfico, para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico.

Art. 118 Para fins de mudança pós-registro, o Estudo de Fotoestabilidade, deve ser realizado no(s) mesmo(s) lote(s) que foi (foram) submetido(s) ao Estudo de Estabilidade para fins de cumprimento da norma que dispõe sobre mudanças pós-registro.

Art. 119 Todos os testes previstos no Estudo de Estabilidade, exceto esterilidade, limites microbianos e endotoxinas devem ser realizados após o período de exposição à luz.

Art. 120 A não apresentação de Estudo de Fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica.

Art. 121 Com base nos resultados do estudo, a inclusão, na bula e na rotulagem do medicamento, de alertas quanto à necessidade de proteção à luz deve ser avaliada.

CAPÍTULO VI DOS MEDICAMENTOS DINAMIZADOS

Art. 122 Quando se tratar de formas farmacêuticas comparadas, os dados de Estudos de Estabilidade realizados em um medicamento dinamizado podem ser utilizados como referência para a definição do Prazo de Validade de outro medicamento dinamizado.

§1º São consideradas formas farmacêuticas comparadas os medicamentos dinamizados de uma mesma empresa que tenham a mesma forma farmacêutica, os mesmos excipientes, o mesmo local de fabricação, o mesmo processo de fabricação e as mesmas especificações de Embalagem Primária, desde que não possuam nenhum IFA em diluição menor que 1 (uma) parte para 10.000 (dez mil) partes de veículo no produto acabado.

§2º No caso de formas farmacêuticas comparadas, os Estudos de Estabilidade devem ser conduzidos com o medicamento dinamizado que contiver o IFA em menor dinamização.

CAPÍTULO VII DA ROTULAGEM

Art. 123 Todas as recomendações, baseadas nos Estudos de Estabilidade, quanto às condições de conservação devem constar no rótulo do IFA, no rótulo e na bula ou documento equivalente do medicamento.

Art. 124 O Prazo de Validade ou a Data de Reteste do IFA e o Prazo de Validade do medicamento, determinados com base nos Estudos de Estabilidade, conforme descrito nesta Resolução, devem constar no rótulo do produto.

Art. 125 Os produtos importados a granel devem informar em seus rótulos a Data de Fabricação do Medicamento, o Prazo de Validade e a condição de armazenamento do granel até a execução da Embalagem Primária, a fim de que sejam liberados pela autoridade sanitária de portos e aeroportos.

CAPÍTULO VIII DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 126 O descumprimento das disposições constantes desta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437/1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 127 Para notificações simplificadas de medicamentos, serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas escritas no Art. 130 desta Resolução se todas as seguintes condições forem cumpridas:

- I- o estudo deverá haver sido finalizado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva notificação à Anvisa deverá haver sido realizada em até 180 (cento e oitenta) dias contados da publicação desta Resolução; ou
- II- o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva notificação à Anvisa deverá haver sido realizada até 540 (quinhentos e quarenta) dias contados do início do estudo.

Art. 128 Para medicamentos que sejam objeto de registro, o Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado conforme protocolo aprovado na última petição mencionada no Art. 131 desta Resolução.

Art. 129 Para medicamentos de notificação simplificada, cuja notificação se tenha dado antes da publicação desta Resolução, serão aceitos Estudos de Estabilidade de Acompanhamento conforme as Resoluções mencionadas no Art. 130, desde que esses estudos sejam finalizados em até 1.080 (mil e oitenta) dias após a data de publicação desta Resolução.

Art. 130 Ficam revogados a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005; a Resolução - RDC Nº 45, de 9 de agosto de 2012; o item 5.6.3 da Resolução – RDC nº 08, de 02 de janeiro de 2001 e a Instrução Normativa IN nº 4, de 11 de abril de 2007.

Art. 131 Para petições de registro e mudanças pós-registro, quando solicitados Estudos de Estabilidade, serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas a que se refere o Art. 130 desta Resolução, desde que uma das seguintes condições seja cumprida:

- I- nos casos de registros e mudanças pós-registro, o estudo deverá haver sido finalizado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido

protocolada em até 180 (cento e oitenta) dias contados da data de publicação desta Resolução;

II- no caso de mudanças pós-registro, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 180 dias contados da data de vencimento do lote mais antigo deste estudo, considerando o Prazo de Validade aprovado no momento do protocolo; ou

III- no caso de registros, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 540 (quinhentos e quarenta) dias contados do início do estudo.

Art. 132 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Jarbas Barbosa da Silva Júnior
DIRETOR-PRESIDENTE

ANEXO I

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO, DE ACOMPANHAMENTO E ACELERADO

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – produtos de base aquosa	30°C±2°C/35%UR±5%UR	40°C±2°C/25%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – demais produtos	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

*As temperaturas e umidades relativas para realização dos estudos são exatamente aquelas descritas nesta tabela. As variações descritas são esperadas e toleradas devido a aberturas das câmaras climáticas.

ANEXO II

CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO E DE ACOMPANHAMENTO PARA IFA

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade	30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente controlada (abaixo de 25°C)	25°C±2°C/60%UR±5%UR

*As temperaturas e umidades relativas para realização dos estudos são exatamente aquelas descritas nesta tabela. As variações descritas são esperadas e toleradas devido a aberturas das câmaras climáticas.