



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 1.187, de 27 de julho de 2023**  
**D.O.U de 28/07/2023**

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, e ao art. 187, III, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, conforme deliberado em reunião realizada em 19 de julho de 2023, e eu, Diretor-Presidente substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 75 (setenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Consulta Pública sobre Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos., conforme Anexo.

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 eletrônico específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/576697?lang=pt-BR>

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, 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/GGMED/GQMED, 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.

# RÔMISON RODRIGUES MOTA

## ANEXO

### PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.933093/2021-34

Assunto: Proposta de Consulta Pública que Estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos.

Agenda Regulatória 2021-2023: Projeto nº 8.2.- Alinhamento internacional dos parâmetros para verificação de produtos de degradação em medicamentos (Revisão da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53/2015)

Área responsável: GQMED/GGMED

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota

### AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

#### MINUTA DE RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC

#### RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XX de 201..., e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

#### CAPÍTULO I

#### DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

##### Seção I

##### Do Objetivo e da Abrangência

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamento.

Art. 2º Esta Resolução se aplica a medicamentos contendo insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) (IFA) sintético(s) e/ou semissintético(s) em sua composição, inclusive quando associado(s) a outros IFAs.

Parágrafo único. No caso de medicamentos que contiverem IFA(s) sintético(s) e/ou semissintético(s) associado a outro(s) IFA(s), os critérios e parâmetros estabelecidos nessa resolução devem ser aplicados apenas ao(s) IFA(s) sintético(s) e semissintético(s).

Art. 3º Esta resolução não se aplica a:

- I - IFAs isolados;
  - II - excipientes isolados;
  - III - produtos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos, e
  - IV - medicamentos que o contiverem, em sua composição, apenas IFAs classificados como peptídeos, oligonucleotídeos, produtos de fermentação e derivados, opoterápicos, vitaminas, minerais, aminoácidos, proteínas, derivados vegetais e outros IFAs atípicos.
- § 1º Para fins de controle de produtos de degradação dos medicamentos especificados no *caput*, deverão ser adotados testes específicos, quando existentes.
- § 2º Diante da inexistência de testes específicos, citados no § 1º, deve ser garantido o controle daqueles produtos de degradação que apresentem relevante toxicidade ou que gerem ineficácia terapêutica.

## **Seção II**

### **Das Definições**

Art. 4º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

- I - Balanço de massas: processo de adição do teor e dos níveis de produtos de degradação encontrados para avaliar a proximidade da integralidade da amostra sem estresse, ou seja, valor inicial, com a devida consideração das margens de erros analíticos (ICH Q1A, modificado);
- II - Estudo de degradação forçada: estudo que auxilia na identificação dos possíveis produtos de degradação do IFA (isolado e na presença de excipientes) no estabelecimento das vias de degradação e da estabilidade intrínseca da molécula e na validação do poder indicativo de estabilidade do procedimento analítico utilizado (ICH Q1A, modificado);
- III - Fase líquida: condição de realização do estudo de degradação forçada na qual o IFA ou medicamento é solubilizado ou disperso em meio líquido adequado antes da exposição ao agente degradante;
- IV – Fase original: condição de realização do estudo de degradação forçada na qual o IFA ou medicamento é exposto diretamente ao agente degradante, sem solubilização ou dispersão prévia;
- V – Identificação: caracterização estrutural do produto de degradação. (ICH Q1B);
- VI - Impureza: qualquer componente presente no medicamento que não seja o IFA ou um excipiente (ICH Q3B);
- VI - Limite de identificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada (ICH Q3B);
- VII - Limite de notificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado (ICH Q3B);
- IX - Limite de qualificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado (ICH Q3B);
- X - Método analítico indicativo de estabilidade: método analítico quantitativo validado, capaz de detectar, ao longo do tempo, mudança em propriedade física, química ou microbiológica do IFA ou medicamento, ou que seja capaz de mensurar com exatidão o teor do IFA, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência (RDC 318/2019);
- XI - Perfil de degradação: descrição dos produtos de degradação observados no IFA ou no produto acabado (ICH Q3B);
- XII - Perfil de impurezas: descrição das impurezas identificadas e não identificadas presentes em um medicamento (ICH Q3B);
- XIII - Produto de degradação: impureza resultante de alterações químicas do IFA que surge durante a fabricação ou armazenamento do medicamento pelo efeito de fatores como luz, temperatura, pH e água, ou pela reação com um excipiente e/ou com o sistema de embalagem (ICH Q3B);
- XIV - Pureza cromatográfica: comprovação de que o pico cromatográfico do analito não é atribuível a mais de um componente (ICH Q2), e
- XV - Qualificação de produtos de degradação: processo de aquisição e avaliação de dados que estabelece a segurança biológica de um produto de degradação específico ou de um dado perfil de degradação em um nível especificado (ICH Q3B).

## **CAPÍTULO II**

## **DO ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA**

### **Seção I**

#### **Dos objetivos do estudo de degradação forçada**

Art. 5º São objetivos do estudo de degradação forçada:

- I - Obtenção do perfil de degradação potencial do medicamento;
- II - Fornecimento de evidência de que um método proposto é indicativo de estabilidade;
- III - Detecção de condições às quais o medicamento é particularmente sensível, para definição dos cuidados específicos que devem ser tomados no desenvolvimento, produção, manipulação, e conservação deste medicamento, e
- IV - Determinação de marcadores específicos para uma determinada rota de degradação, quando possível, para facilitar investigações de possíveis desvios da qualidade de produtos.

### **Seção II**

#### **Da avaliação teórica prévia**

Art. 6º Antes de iniciar os estudos de degradação forçada experimentais, deve ser realizada avaliação teórica prévia com a finalidade de adequar o protocolo de estudo de degradação forçada que será utilizado.

§ 1º A avaliação teórica prévia deve ser documentada e enviada como parte do relatório do estudo de degradação forçada.

§ 2º As informações descritas no *caput* podem ser enviadas separadamente, nas seções de impurezas do IFA (3.2.S.3.2 Impurezas), de desenvolvimento do medicamento (3.2.P.2 Desenvolvimento Farmacotécnico) ou de validação de métodos (3.2.P.5.3 Validação Analítica), desde que todas as informações solicitadas estejam presentes.

### **Seção III**

#### **Da condução do estudo de degradação forçada**

Art. 7º O estudo de degradação forçada deve obedecer aos seguintes requisitos técnicos:

- I - condução do estudo em ao menos um lote, em escala laboratorial, piloto ou industrial do medicamento; e
- II - para fins de comparação a execução do estudo deve ser feita também com o(s) IFA(s) isolado(s).

Parágrafo único. Quando houver diferença significativa na rota síntese ou obtenção do IFA, com impacto no perfil de impurezas, o estudo de degradação forçada deve ser realizado com o(s) IFA(s) obtido(s) dos diferentes fabricantes e/ou obtidos pelos diferentes processos.

Art. 8º O estudo de degradação forçada deve ser realizado em ao menos uma das concentrações do medicamento.

§ 1º Quando as diferentes concentrações do medicamento possuírem diferença qualitativa de formulação, o estudo deverá ser realizado em todas as concentrações do produto ou na concentração cuja formulação contenha todos os excipientes presentes nas outras.

§ 2º Quando as diferentes concentrações do medicamento possuírem diferenças quantitativas que resultem em proporções IFA/excipientes significativamente diferentes, o estudo deverá ser realizado em todas as concentrações do produto ou na concentração cuja proporção IFA/excipiente seja mais crítica.

§ 3º Para cumprimento dos §§ 1º e 2º, quando for possível demonstrar que as alterações qualitativas e quantitativas não impactam no perfil de degradação do medicamento, poderá ser apresentada justificativa técnica para não execução do estudo nas concentrações adicionais do medicamento.

Art. 9º Para associações em dose fixa, além dos estudos descritos anteriormente, deverão ser executados estudos de degradação forçada com os IFAs em associação.

Parágrafo único. Quando houver dados que evidenciem que os IFAs associados não interagem entre si por via química ou física ou quando a formulação proposta para registro promover separação física completa entre os IFAs, o estudo de degradação dos IFAs em associação poderá ser dispensado.

Art. 10 O estudo de degradação forçada deverá contemplar, minimamente, as seguintes condições experimentais no(s) IFA(s) e no produto acabado:

I – fase líquida: ácido; base, oxidante (auto-oxidação, peroxidação e oxidação catalisada por metais de transição);

II – fase original: aquecimento, umidade e luz (ultravioleta e visível),

§ 1º As condições específicas de avaliação da amostra deverão ser ajustadas com base no(s) IFA(s) específico e no tipo de forma farmacêutica a ser estudada.

§ 2º Os parâmetros finais selecionados para degradação do(s) IFA(s) e do medicamento devem ser justificados.

§ 3º Caso alguma das condições listadas não possa ser empregada, seja devido às características inerentes à amostra, seja por não serem aplicáveis, deverá ser apresentada justificativa técnica.

§ 4º Nos casos em que as três condições de oxidação descritas no inciso I não forem testadas, justificativas técnicas devem ser apresentadas para as condições de oxidação selecionadas para avaliação.

§ 5º Os estudos em fase líquida do produto acabado poderão ser dispensados para medicamentos de forma farmacêutica sólida, desde que os estudos realizados com o(s) IFA(s), em fase líquida e em fase original, e o com o medicamento, em fase original, sejam adequados para comprovar o poder indicativo de estabilidade do método.

Art. 11 Os estudos de degradação forçada deverão ser realizados em condições que promovam degradação em extensão suficiente para permitir avaliação da formação de produtos de degradação.

§ 1º Os testes deverão ser realizados em condições que promovam degradação superior às variações analíticas intrínsecas do método e, idealmente, inferior àquela que levaria à degradação secundária do IFA.

§ 2º Quando a degradação obtida for inferior à variação analítica do método, a empresa deve apresentar justificativa técnica, baseada na estabilidade intrínseca da molécula à condição de degradação proposta e nas condições de degradação aplicadas.

Art. 12 O relatório do estudo de degradação forçada deve incluir o protocolo de realização do estudo e os resultados experimentais obtidos.

§ 1º Os cromatogramas e dados que demonstrem a eficiência da separação cromatográfica devem ser enviados como parte dos resultados experimentais obtidos.

§ 2º A documentação descrita no *caput* pode ser enviada em separado, ou como parte das seções de validação de métodos ((3.2.P.5.3 Validação Analítica) ou de estabilidade do medicamento (3.2.P.8 Estabilidade), desde que todas as informações solicitadas na sessão estejam presentes.

## **Seção IV**

### **Da avaliação dos resultados**

Art. 13 Os cromatogramas obtidos durante o estudo de degradação forçada devem ser avaliados para verificação da pureza cromatográfica do pico do IFA e de outros picos de interesse.

Parágrafo único. Nos casos em que não for possível demonstrar a pureza cromatográfica do IFA e de outros picos de interesse, a empresa deverá demonstrar a seletividade do método por meio de outros parâmetros ou técnicas analíticas adequadas.

Art. 14 O balanço de massas das condições em que houve degradação significativa deverá ser calculado.

§ 1º Nos casos em que forem obtidos balanços de massas positivos ou negativos fora das faixas analíticas de variação, a empresa deverá apresentar justificativas técnicas detalhadas para os resultados obtidos, com racional específico para o caso concreto.

§ 2º As justificativas técnicas apresentadas devem demonstrar que os desvios de balanço de massas obtidos não impactam significativamente no poder indicativo de estabilidade do método e que todas as impurezas relevantes são adequadamente detectadas e quantificadas pelo método proposto.

§ 3º Em complementação às discussões de balanço de massas realizadas no estudo de degradação forçada, os resultados dos ensaios de quantificação do(s) produto(s) de degradação devem ser avaliados criticamente frente à redução do teor do IFA observada durante o(s) estudo(s) de estabilidade iniciado(s) ou em andamento, conforme Resolução específica para a realização de estudos de estabilidade.

Art. 15 A discussão técnica relacionada ao estudo de degradação forçada deve contemplar, ainda, conclusões sobre as principais vias de degradação do(s) IFA(s), os produtos de degradação que serão monitorados e a adequabilidade do método analítico.

Parágrafo único. Os resultados dos estudos também deverão ser utilizados como suporte para o desenvolvimento e validação do método de análise do(s) produto(s) de degradação formado(s) e para a análise crítica do perfil de impurezas do medicamento.

Art. 16 O relatório do estudo de degradação forçada deve incluir a análise crítica dos resultados do estudo de degradação forçada, que deve ser documentada.

Parágrafo único. A documentação descrita no *caput* pode ser enviada em separado, ou como parte das seções de validação de métodos (3.2.P.5.3 Validação Analítica) ou de estabilidade (do medicamento (3.2.P.8 Estabilidade), desde que todas as informações solicitadas na sessão estejam presentes.

Art. 17 O não atendimento a qualquer critério disposto anteriormente neste Capítulo deve ser tecnicamente justificado e será objeto de análise pela Anvisa.

### **CAPÍTULO III**

#### **DOS LIMITES DE NOTIFICAÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E QUALIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO**

Art. 18 A necessidade de notificação, identificação e qualificação do(s) produto(s) de degradação deverá ser avaliada com base nas informações contidas na Tabela do Anexo desta Resolução.

§ 1º Na avaliação descrita no *caput* deverão ser considerados os resultados dos estudos de estabilidade e as especificações de produtos de degradação propostas para o medicamento.

§ 2º Para a avaliação da necessidade de notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação com base nos resultados dos estudos de estabilidade, deverá ser considerada a maior concentração da impureza encontrada durante o estudo de estabilidade de longa duração.

§ 3º O(s) produto(s) de degradação que seja(m) encontrado(s) no estudo de estabilidade em percentual acima dos limites de notificação estabelecidos deverá(ão) ser reportado(s) no estudo de estabilidade e estar incluído(s) no cálculo de impurezas totais.

§ 4º O(s) produto(s) de degradação que seja(m) encontrado(s) no estudo de estabilidade ou que tenham especificação proposta em percentual ou valor correspondente acima dos limites de identificação estabelecidos deverá(ão) ter sua estrutura química identificada e a quantificação individual deverá ser realizada.

§ 5º O(s) produto(s) de degradação que seja(m) encontrado(s) no estudo de estabilidade ou que tenham especificação proposta em percentual ou valor correspondente acima dos limites de identificação e abaixo dos limites de qualificação que apresentem características que conduzam à classificação de produto potencialmente tóxico deverá(ão) ter seu perfil de segurança estabelecido por meio de avaliação da segurança biológica.

§ 6º O(s) produto(s) de degradação que seja(m) encontrado(s) no estudo de estabilidade ou que tenham especificação proposta em percentual ou valor correspondente acima dos limites de qualificação estabelecidos deverá(ão), além de atender ao disposto no §4º, ter seu perfil de segurança estabelecido por meio da avaliação da segurança biológica.

§ 7º O perfil de segurança expresso no §5º e §6º estará estabelecido para aqueles produtos que atenderem ao disposto no art. 17 e poderá ser determinado por meio de avaliação de mutagenicidade, nos termos do Guia ICH M7 (R1) e suas atualizações, e estudos gerais de

toxicidade utilizando metodologia validada e conforme guia específico para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos.

Art. 19 O produto de degradação poderá ser considerado qualificado quando atender ao menos uma das seguintes condições:

I - o produto de degradação for um metabólito significativo encontrado durante estudos em humanos ou animais;

II - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem de acordo com monografias vigentes de compêndios oficiais, referente ao produto objeto de análise, na forma farmacêutica e via de administração propostas para uso;

III - a exposição for igual ou inferior ao expresso na lista publicada em Instrução Normativa específica e suas atualizações.

IV - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto de um produto de degradação estiverem adequadamente justificados em literatura científica;

V – para medicamentos genéricos e similares, quando a quantidade observada e o limite de aceitação proposto para um produto de degradação forem similares à quantidade do mesmo produto de degradação observado para um medicamento comparador que tenha se adequado previamente aos requisitos desta Resolução; ou

V - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto para um produto de degradação não exceder o limite adequado observado em estudos de toxicidade;

§ 1º. A empresa não será dispensada de identificar o(s) produto(s) de degradação qualificado(s).

§ 2º. Para medicamento de baixo risco, regulamentos pela Resolução RDC nº 576, de 11 de novembro de 2021 ou suas atualizações, que contenha IFA(s) sintético(s) e/ou semissintético(s) em sua composição, a qualificação de impurezas somente poderá ser realizada por meio das modalidades previstas nos incisos II e III do *caput*.

Art. 20 Para qualificação de produtos de degradação nos termos do inciso V do Art. 19, o medicamento sob análise e o medicamento comparador deverão ser analisados utilizando um mesmo método analítico, validado e comprovadamente indicativo de estabilidade.

§ 1º Poderá ser utilizado como medicamento comparador, o medicamento de referência ou medicamento genérico ou similar ao produto objeto de análise.

§ 2º O solicitante do registro é responsável por selecionar o medicamento comparador e verificar previamente que o medicamento proposto atende aos requisitos legais previstos.

§ 3º O limite máximo proposto para o produto de degradação qualificado deverá ser ajustado com base no nível de produto de degradação observado no medicamento comparador e não poderá ser superior ao limite aprovado para o medicamento comparador.

§ 4º Caberá à Anvisa, durante a análise técnica da petição, verificar a adequabilidade do medicamento comparador eleito e dos limites de qualificação propostos.

Art. 21 Os limites de aceitação para cada produto de degradação individual e o limite total de produtos de degradação deverão ser incluídos nas especificações de liberação do medicamento e do estudo de estabilidade.

Parágrafo único. O produto de degradação que superar o limite de notificação deverá ser incluído nas especificações de liberação do medicamento e do estudo de estabilidade.

## **CAPÍTULO IV**

### **DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS**

Art. 22 O disposto nesta Resolução se aplica às seguintes situações:

I - Registro de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares;

II - Inclusão de nova concentração;

III - Mudanças relacionadas à composição do medicamento em que seja incluído um novo excipiente ou nas quais as proporções IFA/excipientes sejam significativamente alteradas;

IV - Mudanças relacionadas ao IFA em que haja impacto no perfil de impurezas, com geração de nova impureza a ser monitorada na especificação do IFA

Parágrafo único A necessidade de apresentação de dados de identificação e qualificação para impurezas acima dos limites especificados no Anexo I se aplica, também, aos casos de mudanças nas especificações dos produtos de degradação do medicamento, ainda que a

petição na qual a mudança de especificação não tenha sido protocolada em paralelo com as mudanças descritas no *caput*.

Art. 23 Os produtos ainda não adequados a esta Resolução deverão apresentar provas de adequação ao protocolar a primeira das mudanças pós-registro listadas abaixo:

I - Mudanças relacionadas ao IFA que não sejam de implementação imediata conforme norma de alterações pós-registro vigente;

II - Mudanças na composição do medicamento que não sejam de implementação imediata conforme norma de alterações pós-registro vigente, exceto mudança maior de sulco;

III - Mudanças no processo de produção que não sejam de implementação imediata, conforme norma de alterações pós-registro vigente;

IV - Mudanças relacionadas à embalagem do medicamento, ao prazo de validade ou aos cuidados de conservação do medicamento para as quais são solicitados relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes do medicamento;

V - Mudanças relacionadas ao método analítico de controle de qualidade ou estabilidade para testes de teor ou produtos de degradação do medicamento, que não sejam de implementação imediata, conforme norma de alterações pós-registro vigente.

§1º As provas a que se refere o Caput deste artigo incluem o estudo de degradação forçada e os dados de identificação e qualificação dos produtos de degradação acima dos limites apresentados nesta Resolução.

§2º É permitida a apresentação de dados gerados anteriormente a esta Resolução, desde que eles cumpram o disposto nela ou que sejam complementados com dados e justificativas pertinentes ao seu cumprimento.

§3º A Anvisa poderá, a qualquer tempo, solicitar provas de adequação para medicamentos que não protocolaram as petições pós-registro especificadas no *caput* quando houver evidências de toxicidade ou perda de eficácia do medicamento.

Art. 24. Serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas a que se refere o art. 25 desta Resolução, desde que sejam protocolados em até **365 (trezentos e sessenta e cinco)** dias contados da data de vigência desta Resolução.

Art. 25. Ficam revogadas a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015 e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº171, de 22 de agosto de 2017.

Art. 26. Esta Resolução entra em vigor em 1º de XXXXX de 20XX

## DIRETOR PRESIDENTE

---

### ANEXO

Limites de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

	Dose Máxima Diária <sup>1</sup>	Limites <sup>2</sup>
Limites de Notificação	≤ 1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	<1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1mg-10mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	>10mg-2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	> 2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10 mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor
	10 mg-100mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100 mg - 2g	0,2% ou 3mg ATD, o que for menor
	>2g	0,15%

<sup>1</sup> Quantidade máxima do IFA administrado por dia, conforme posologia indicada na bula do medicamento.

<sup>2</sup> Os limites dos produtos de degradação são expressos como a porcentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.