

**SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA,  
INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE****CONSULTA PÚBLICA Nº 64, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2019**

Ref.: 25000.138417/2019-93, 0012093969.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, relativa à proposta de aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia, apresentada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da CONITEC avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

DENIZAR VIANNA ARAUJO

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
DIRETORIA COLEGIADA****RESOLUÇÃO - RDC Nº 318, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2019**

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 da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 5 de novembro de 2019, 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 Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos, inovadores, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofarmacos.

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica a produtos biológicos e aos insumos farmacêuticos ativos utilizados em sua fabricação.

**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- Análise de Tendência: parte da análise estatística que permite verificar a tendência de alteração do produto, ou seja, a variação de determinados parâmetros em função do tempo;

III- Condições de Armazenamento: circunstâncias nas quais o produto deve ser mantido, compreendendo cuidados de conservação e qualquer outra recomendação específica para armazenamento do IFA e do medicamento;

IV- Cuidados de Conservação: condições de temperatura e umidade recomendadas para conservação do IFA ou medicamento com base no Estudo de Estabilidade;

V- 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;

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

VII- 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;

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

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

X- Embalagem Semipermeável: embalagem que permite a passagem de vapores, gases e solventes;

XI- Envoltório Intermediário: embalagem 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 Reteste ou 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 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;

XV- 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 o Prazo de Reteste do IFA ou o Prazo de Validade do IFA e do medicamento;

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

XVII- Estudo de Estabilidade de Acompanhamento: estudo realizado com o objetivo de monitorar e confirmar o Prazo de Validade para medicamento ou IFA e o Prazo de Reteste de IFA;

XVIII- Estudo de Estabilidade de Longa Duração: estudo projetado para verificação das características físicas, químicas e microbiológicas de IFA ou medicamento, nas Condições de Armazenamento e Prazo de Validade propostos, podendo também ser utilizado para definição do prazo de reteste do IFA;

XIX- 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 medicamento mantém sua estabilidade, após abertura e subsequentes reaberturas da Embalagem Primária, e armazenamento nas condições determinadas pelo período de utilização;

XX- 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;

XXI- Estudo de Fotoestabilidade: estudo que tem a finalidade de demonstrar que o IFA ou medicamento, quando exposto à luz, mantém-se 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- Impureza: qualquer componente presente no IFA ou no produto terminado que não seja o IFA nem o(s) excipiente(s);

XXIV- Matrização: modelo de Estudo de Estabilidade Reduzido, com base estatística, no qual um 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 subsequente. O modelo assume que a estabilidade de cada subgrupo da amostragem representa a estabilidade de todas as amostras de determinado intervalo de tempo;

XXV- Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade: métodos analíticos quantitativos validados, capazes de detectar, ao longo do tempo, mudanças nas propriedades físicas, químicas ou microbiológicas do IFA ou medicamento, ou que sejam capazes de mensurar com exatidão o teor do insumo farmacêutico ativo, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem interferência;

XXVI- Prazo de Reteste do IFA: prazo estabelecido, baseado em Estudos de Estabilidade, após o qual o material deve ser novamente testado para garantir que permaneça adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do IFA, mantidas as Condições de Armazenamento preestabelecidas;

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- Protocolo de Estudo de Estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;

XXIX- 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 no Brasil devem ser realizados sempre que atos normativos específicos que disponham sobre registro ou alterações pós-registro os exigirem, 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 Para petições de regularização de IFA, registro de medicamento com novo IFA no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 12 (doze) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

Art. 6º Para petições de registro de medicamentos com IFA já registrado no país, de pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, e para mudanças pós-regularização de IFA, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 6 (seis) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica às alterações pós-registro de medicamentos para as quais os atos normativos específicos vigentes permitam a apresentação de Protocolo de Estudo de Estabilidade Acelerado e de Longa Duração para submissão da petição.

Art. 7º O Estudo de Estabilidade Acelerado concluído deve ser apresentado ainda que o Estudo de Estabilidade de Longa Duração esteja finalizado.

Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica às alterações pós-registro de medicamentos para as quais os atos normativos específicos vigentes permitam a apresentação de Protocolo de Estudo de Estabilidade Acelerado e de Longa Duração para submissão da petição.

Art. 8º Os protocolos e relatórios de estabilidade e os dados brutos devem ser disponibilizados sempre que requisitados por autoridade sanitária competente.

Art. 9º Caso haja um resultado fora da especificação em um Estudo de Estabilidade, é responsabilidade da detentora do registro do medicamento realizar as investigações necessárias para identificação da causa raiz dos resultados.

§1º Caso a investigação de que trata o caput deste artigo seja inconclusiva ou conclua que o resultado não se tenha dado por um erro analítico, a empresa responsável deve enviar notificação à ANVISA, informando ainda as medidas que tomou para mitigação do risco sanitário.

§2º A notificação de que trata o §1º não é necessária quando o estudo se refere a produto com registro ainda não protocolado, ou condição referente à mudança pós-registro ainda não protocolada.

Art. 10. Poderão ser 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 obtidos forem representativos dos pontos testados e não testados.

Art. 11. 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. A reprovação de um teste em um determinado tempo implica na reprovação de todas as demais amostras representadas pelo estudo reduzido.

Art. 12. Quando algum dos requisitos desta Resolução não for aplicável, o seu não cumprimento deve ser acompanhado de justificativa técnica e dados que suportem a sua ausência.

**Seção II**

Do Estudo de Estabilidade Acelerado, de Longa Duração e de Acompanhamento para IFA e medicamentos

Art. 13. Os Estudos de Estabilidade de Longa Duração e de Acompanhamento do IFA devem ser realizados de acordo com o Anexo I desta Resolução.

Art. 14. Os Estudos de Estabilidade Acelerados, de Longa Duração e de Acompanhamento para medicamentos devem ser realizados nas condições de temperatura e umidade previstas no Anexo II 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 II desta Resolução.

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

Art. 15. É permitido realizar Estudo de Estabilidade de Longa Duração e acompanhamento em condição diferente da prevista no art. 14 quando o medicamento for utilizado exclusivamente em hospitais e clínicas especializadas e for demonstrada a

