

Nº 38 - DOU – 24/02/2025 - Seção 1 – p.59

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO ANVISA Nº 964, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2025

Estabelece os requisitos gerais 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 das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, inciso III, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 19 de fevereiro de 2025, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo e Abrangência

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

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 - medicamentos usados nas etapas de desenvolvimento de estudos clínicos, e

IV - medicamentos que o contiverem, em sua composição, apenas IFAs classificados como biológicos/biotecnológicos, peptídeos, oligonucleotídeos, produtos de fermentação opoterápicos, vitaminas, minerais, aminoácidos, proteínas e compostos inorgânicos, IFAs semissintéticos derivados de produtos de fermentação, radiofármacos, IFAs vegetais, IFAs dinamizados 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 - Definições

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

I - Balanço de massas: processo de soma do teor e dos níveis de produtos de degradação em uma amostra estressada encontrados para verificar quão perto estes somam 100% do valor inicial (amostra não estressada), considerando a margem de variabilidade experimental (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- Estudos de estabilidade formais - estudo de estabilidade de longa duração, em uso, pós-reconstituição ou diluição e de acompanhamento realizados em lotes primários ou de compromisso de acordo com um protocolo de estabilidade prescrito para estabelecer ou confirmar o prazo de validade de um medicamento (ICH Q1A, modificado).

VI - Fase líquida: condição de realização do estudo de degradação forçada na qual o IFA ou medicamento é solubilizado ou disperso (como suspensão) em meio líquido adequado antes da exposição ao agente degradante e/ou condição de degradação;

IV - Fase original: condição de realização do estudo de degradação forçada na qual o IFA ou medicamento é exposto diretamente ao agente degradante e/ou condição de degradação, sem solubilização ou dispersão prévia;

VI - Identificação: caracterização estrutural do produto de degradação (ICH Q3B);

VII - Impureza: qualquer componente presente no medicamento que não seja o IFA ou um excipiente (ICH Q3B);

VIII - Limite de identificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada (ICH Q3B);

IX - Limite de notificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado (ICH Q3B);

X - Limite de qualificação: valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado (ICH Q3B);

XI - Método analítico indicativo de estabilidade: método analítico quantitativo validado, capaz de detectar, ao longo do tempo, mudança em propriedade química 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 significativa (RDC 318/2019, modificado);

XII - Perfil de degradação: descrição dos produtos de degradação observados no IFA ou no produto acabado (ICH Q3B);

XIII - Perfil de impurezas: descrição das impurezas identificadas e não identificadas presentes em um medicamento (ICH Q3B);

XIV - Produto de degradação: impureza resultante de alterações químicas do IFA que surge durante a fabricação e/ou armazenamento do medicamento pelo efeito de fatores como luz, temperatura, pH e água, ou pela reação com um excipiente e/ou com a embalagem primária (ICH Q3B);

XV- Produto de degradação relevante: produto de degradação observado nos testes realizados no controle de qualidade ou nos estudos de estabilidade em concentrações superiores ao limite de notificação definido nesta resolução ou produtos de degradação incluído nas especificações do medicamento, mesmo que formado em níveis inferiores aos limites de notificação definidos nesta resolução.

XVI - Pureza cromatográfica: ausência de interferência no sinal cromatográfico do analito (RDC 166/2017);

XVII - Pureza de pico: homogeneidade espectral de um pico cromatográfico, indicativa de sua pureza cromatográfica, sendo que os critérios para concluir se existe homogeneidade espectral e os parâmetros adotados para o cálculo da pureza são definidos conforme previamente estabelecido para o software utilizado ou por meio de avaliação técnica cientificamente embasada (RDC 166/2017), e

XVIII - 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 dos principais produtos de degradação para uma determinada rota de degradação, quando possível, para facilitar investigações de possíveis desvios da qualidade de produtos.

Parágrafo único. Os estudos de degradação forçada são aplicáveis aos métodos utilizados nos estudos de estabilidade do medicamento para quantificação do teor do IFA para quantificação de produtos de degradação.

Seção II

Das informações prévias

Art. 6º Antes de iniciar os estudos de degradação forçada experimentais, informações prévias devem ser levantadas, com a finalidade de adequar o delineamento de estudo de degradação forçada que será utilizado.

§ 1º A documentação enviada deve incluir, minimamente, um resumo dos dados levantados..

§ 2º A documentação descrita no § 1º pode ser enviada em separado ou como parte de seções do CTD, desde que todas as informações solicitadas nesta seção 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 forem utilizados diferentes fabricantes de IFA ou diferentes rotas de síntese ou obtenção do IFA, deve ser realizada análise de risco tecnicamente embasada para avaliar a necessidade se realizar o estudo de degradação forçada com o(s) IFA(s) obtido(s) a partir dos diferentes fabricantes e/ou 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 diferentes, o estudo deverá ser realizado em todas as concentrações do produto ou na concentração cuja proporção IFA/excipiente seja mais crítica, conforme justificativa técnica.

§ 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, conforme requisitos de fonte de luz descritos no guia ICH Q1B ou suas atualizações),

§ 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 cientificamente justificados.

§ 3º Caso alguma das condições listadas não possa ser empregada em razão das características inerentes à amostra, das propriedades físico-químicas do medicamento, do tipo de medicamento, dos resultados de estudos anteriores ou de outras considerações científicas, 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 não relevante para o estabelecimento do perfil de degradação potencial do IFA.

§ 2º Quando a degradação obtida em uma condição específica não for suficiente para permitir avaliação da formação de produtos de degradação, deve ser apresentada justificativa técnica, baseada nos parâmetros de degradação aplicados e na estabilidade intrínseca da molécula à condição de degradação em avaliação.

§ 3º As justificativas acerca dos parâmetros de degradação de que trata o § 2º deve levar em consideração critérios científicos que demonstrem que os parâmetros de degradação avaliados são suficientes para induzir uma extensão de degradação realística e preditiva de degradação do IFA e para demonstrar que os métodos analíticos propostos são indicativos de estabilidade.

Art. 12. A documentação enviada à Anvisa deve incluir, minimamente, a indicação do(s) método(s) analítico(s) avaliado(s) e um resumo das condições de realização do estudo e dos resultados experimentais obtidos.

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

§ 2º O protocolo do estudo e todos os dados brutos experimentais, incluindo todos os cromatogramas devem estar disponíveis na empresa e ser apresentados à Anvisa nos casos em que esclarecimentos adicionais forem solicitados.

3º A documentação descrita no caput pode ser enviada em separado, ou como parte das seções do CTD, desde que todas as informações solicitadas nesta seção 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, quando aplicável, de outros picos de interesse.

§ 1º Nos casos em que não for possível demonstrar a pureza de pico IFA e, quando aplicável, de outros picos de interesse, a empresa deverá demonstrar a seletividade do método por meio de outros parâmetros ou técnicas analíticas adequadas.

§ 2º São considerados picos de interesse, os picos atribuídos a impurezas e produtos de degradação utilizados no cálculo do teor do IFA e os picos atribuídos a metabólitos ativos.

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.

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 relevante(s) e para a análise crítica do perfil de impurezas do medicamento.

Art. 16. A documentação enviada à Anvisa deve incluir, minimamente, um resumo da análise crítica dos resultados do estudo de degradação forçada, que deve ser documentada.

§ 1º A análise crítica completa deve estar disponível na empresa e ser apresentada à Anvisa nos casos em que esclarecimentos adicionais forem solicitados.

§ 2º A documentação descrita no caput pode ser enviada em separado, ou como parte das seções do CTD, desde que todas as informações solicitadas nesta seção 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 formais e as especificações de produtos de degradação propostas para o medicamento.

§ 2º Para a avaliação da necessidade de notificar, identificar e qualificar os produtos de degradação encontrados nos estudos de estabilidade, deverá ser considerada a maior concentração da impureza encontrada nos estudos de estabilidade formais.

§ 3º O(s) produto(s) de degradação que seja(m) encontrado(s) nos estudos de estabilidade formais 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 formais 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 formais 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 formais 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. 18 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

VI - a quantidade observada e o limite de aceitação proposto para um produto de degradação não exceder a exposição demonstrada em estudos de toxicidade;

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

§ 2º A qualificação de produto de degradação que estiver de acordo com monografia vigente em compêndio oficial, referente ao IFA presente no medicamento objeto de análise ou referente a medicamento em forma farmacêutica diferente da proposta para registro ou em via de administração diferente da proposta para uso dependerá da apresentação de justificativa técnica acompanhada, se necessário, de dados experimentais adicionais, que demonstrem que os limites de qualificação propostos não resultam em incremento de risco para o paciente;

3º 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.

rt. 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 que:

I. tenha sido previamente aprovado pela Anvisa; e

II. tenha se adequado previamente aos requisitos desta Resolução ou aos requisitos das normas a que se refere o art. 25 desta Resolução.

§ 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.

§ 5º Nos casos em que for verificado que o medicamento comparador não é adequado ou que os limites de qualificação propostos estão fora dos limites aprovados para o medicamento comparador, a empresa será orientada a adequar o(s) limite(s) do(s) produto(s) de degradação específico(s) ou a proceder a qualificação por outra via, dentre as descritas no Art. 19.

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, conforme estabelecido no artigo 18.

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

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

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

I - Pedidos de registro, regularização, inclusão de nova concentração e inclusão de nova forma farmacêutica de medicamentos contendo IFA(s) sintético(s) e/ou semissintético(s) em sua composição, inclusive quando associado(s) a outros IFAs.

II - Mudanças relacionadas à composição do medicamento contendo IFA(s) sintético(s) e/ou semissintético(s) em sua composição, inclusive quando associado(s) a outros IFAs em que seja incluído um novo excipiente ou nas quais as proporções IFA/excipientes sejam significativamente alteradas;

III - Mudanças relacionadas ao IFA sintético e/ou semissintético 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 ou às Resoluções revogadas no art. 25 deverão apresentar provas de adequação ao protocolar a primeira das mudanças pós-registro listadas abaixo, de acordo com esta Resolução:

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 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 730 (setecentos e trinta) dias contados da data de vigência desta Resolução.

Art. 25. Ficam revogadas:

I - a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 233, de 7 de dezembro de 2015, Seção 1, pág. 48; e

II - a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 171, de 22 de agosto de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 163, de 24 de agosto de 2017, Seção 1, pág. 51.

Art. 26. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RÔMISON RODRIGUES MOTA

Diretor-Presidente
Substituto

ANEXO

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

	Dose Máxima Diária ¹	Limites ^{2,3}
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%

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

² 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. Limites mais baixos podem ser apropriados se o produto de degradação for excepcionalmente tóxico.

³ Limites mais elevados devem ser cientificamente justificados