

### RESOLUÇÃO RDC Nº 677, DE 28 DE ABRIL DE 2022

Dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, 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 de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 27 de abril de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

#### CAPÍTULO I OBJETIVO E ABRANGÊNCIA

Art. 1º Esta Resolução estabelece as regras para avaliação de risco, execução de testes confirmatórios e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em insumos farmacêuticos ativos (IFA) sintéticos e semissintéticos e em medicamentos de uso humano que os contenham, bem como produtos biológicos, quando cabível.

Art. 2º As disposições previstas nesta Resolução se aplicam:

- I - aos medicamentos e IFAs regularizados;
- II - às novas petições de regularização de IFAs e medicamentos; e
- III - às novas petições de pós-regularização de IFAs e medicamentos.

§1º A regularização de medicamentos e IFAs compreende o registro, a notificação, a carta de adequação de insumos farmacêuticos ativos (CADIFA) ou o cadastro na Anvisa.

§2º As alterações pós-regularização a que se referem esse artigo são apenas aquelas consideradas relevantes para a formação de nitrosaminas.

Art. 3º Esta Resolução se aplica a empresas fabricantes, distribuidoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos e empresas fabricantes e importadoras de medicamentos.

Parágrafo único. O disposto nesta Resolução não se aplica às distribuidoras e fracionadoras de IFA cujos lotes sejam distribuídos exclusivamente para a indústria farmacêutica que realize a avaliação do risco de presença de nitrosaminas e demais etapas previstas nesta Resolução, se necessário.

#### CAPÍTULO II DISPOSIÇÕES GERAIS Seção I

Edição nº 106.2022 | São Paulo, 04 de maio de 2022

#### Avaliação de Risco

Art. 4º A avaliação de risco consiste na investigação, identificação e análise do risco oriundo da rota de síntese do IFA, do processo produtivo e do armazenamento do medicamento e que possibilite a presença ou formação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas.

§1º A investigação deve contemplar minimamente:

- I- reagentes e demais materiais;
- II- recuperação de materiais;
- III- degradação de materiais;
- IV- contaminação cruzada entre processos e
- V- processo produtivo, incluindo interação teórica entre IFA, excipiente e embalagem.

§2º A investigação deve contemplar a avaliação da presença de qualquer nitrosamina potencialmente carcinogênica, conforme precursores e/ou condições para a sua formação.

§3º As empresas devem desenvolver matriz de risco que defina a sequência de avaliação dos produtos de seu portfólio contemplando as categorias de risco "muito alto", "alto", "médio", "baixo" e "muito baixo".

#### Seção II

##### Testes Confirmatórios

Art. 5º As empresas devem realizar os testes confirmatórios a fim de admitir ou refutar a presença de nitrosaminas no IFA ou produto acabado, quando houver possibilidade de presença de nitrosaminas

Art. 6º As ações necessárias para a realização dos testes confirmatórios devem ser iniciadas imediatamente após a conclusão da avaliação de risco.

Art. 7º Nos testes confirmatórios, deve ser adotado método analítico validado, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, ou outra que lhe vier a substituir, ou do Guia ICH Q2.

Art. 8º O número de lotes a ser testado deve ser apropriado e definido a partir da avaliação de risco da empresa.

Art. 9º Os testes confirmatórios não se aplicam aos casos em que a avaliação de risco determine que o processo de produção ou armazenamento do IFA e/ou do medicamento não possibilite a presença de nitrosaminas ou quando o risco tiver sido mitigado.

#### Seção III

##### Controle de Nitrosaminas para Produtos Regularizados

Art. 10. Havendo a confirmação de presença de nitrosaminas e, desde que dentro dos limites aceitáveis, caberá aos detentores de registro definir a estratégia de controle.

§1º Na situação descrita no caput deste artigo, os detentores de registro devem, quando aplicável, realizar petição de inclusão do teste de controle de nitrosaminas, conforme assuntos específicos a serem divulgados, abrangendo as seguintes situações:

- I- inclusão do teste crítico de controle de nitrosaminas no medicamento;
- II- inclusão do teste de controle de nitrosaminas no IFA com CADIFA; ou
- III- inclusão do teste de controle de nitrosaminas no IFA sem CADIFA.

Edição nº 106.2022 | São Paulo, 04 de maio de 2022

§2º Para os fins desta Resolução, as petições de pós-regularização citadas no §1º deste artigo podem ser consideradas de implementação imediata no caso de mudanças pós-registro em medicamentos e IFA sem CADIFA, e de notificação imediata no caso de mudanças pós-CADIFA.

§3º Para as demais empresas abrangidas por esta resolução, a comprovação da implementação do controle das impurezas deve estar disponível na empresa para verificação da autoridade sanitária a qualquer momento.

§4º Alterações pós-regularização adicionais podem ser necessárias em razão das ações demandadas para mitigação do risco e serão tratadas de acordo com a norma que dispõe sobre mudanças pós-registro de medicamentos e mudanças na CADIFA, conforme o caso.

Art. 11. Nos casos em que mais de uma nitrosamina precise ser controlada na especificação do IFA ou do produto acabado, os limites devem ser ajustados, a fim de assegurar a manutenção do risco negligenciável.

Art. 12. Caso sejam identificadas impurezas acima da ingestão aceitável estabelecida, as empresas devem imediatamente suspender a distribuição e comercialização dos medicamentos ou IFAs envolvidos e apresentar as informações à Anvisa por meio de peticionamento.

Art. 13. Os recolhimentos deverão ser tratados conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 625, de 9 de março de 2022, ou outra que lhe vier a substituir.

#### CAPÍTULO III

#### DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Art. 14. As empresas devem se adequar e atender aos requisitos dispostos nesta Resolução, no prazo de:

I - até 1º de março de 2023, para avaliação de risco dos produtos classificados como risco "muito alto";

II - até 1º de junho de 2023, para avaliação de risco dos produtos classificados como risco "alto";

III - até 2 de junho de 2025, para avaliação de risco de todos os demais produtos do portfólio da empresa; e

IV - até 36 (trinta e seis) meses, a partir da conclusão da avaliação de risco, para realização dos testes confirmatórios e protocolo dos peticionamentos de alterações pós-registro necessários.

Art. 15. A critério da Anvisa, a avaliação de risco de determinada nitrosamina pode ser solicitada em um período anterior ao descrito nesta Resolução.

#### CAPÍTULO IV

#### DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 16. O não atendimento a qualquer requisito disposto nesta Resolução deve ser tecnicamente justificado.

Art. 17. As empresas sujeitas à esta Resolução podem ser inspecionadas para verificação in loco de dados, a critério da Anvisa.

Art. 18. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

**Edição nº 106.2022 | São Paulo, 04 de maio de 2022**

Art. 19. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 283, de 17 de maio de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 97, de 22 de maio de 2019, Seção 1, pág. 61.

Art. 20. Esta Resolução entra em vigor em 1º de junho de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES