



Connecting People, Science and Regulation®

Bethesda Towers
4350 East West Highway, Ste. 600
Bethesda, MD 20814 USA
Tel: +1 (301) 656-5900
Fax: +1 (301) 986-0296
www.pda.org
PDA Europe gGmbH
Am Borsigturm 60
13507 Berlin
Germany

OFFICERS

Chair
Rebecca Devine, PhD
Regulatory Consultant

Chair-Elect
Jette Christensen
Novo Nordisk A/S

Secretary
Steven Lynn
Consultant

Treasurer
Michael Sadowski
Baxter Healthcare

Immediate Past Chair
Martin VanTrieste

President & CEO
Richard M. Johnson

DIRECTORS

Masahiro Akimoto
Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.

Barbara Allen, PhD
Eli Lilly and Company

Joyce Bloomfield

Véronique Davoust
Pfizer

Ghada Haddad
Merck & Co./Merck Sharp & Dohme

Kerry Ingalls
Amgen

Mary Oates, PhD
Pfizer

Emma Ramnarine
Roche Pharma

Stephan Rönninger
Amgen

Anil Sawant, PhD
Merck & Co./Merck Sharp & Dohme

Susan Schniepp
Regulatory Compliance Associates

Melissa Seymour
Biogen

April 5, 2018

Brazilian Health Surveillance Agency/International Affairs Advisory – AINTE
SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, ZIP CODE 71.205-050

Ref: Brazil / Public Consultation n° 453 – Draft resolution establishing the criteria for conducting Stability Studies of active pharmaceutical ingredients and drug products, except for biologics

Dear Sir/Madam:

PDA is pleased to provide comments on this guideline submitted for public consultation. PDA is a non-profit international professional association of more than 10,000 individual member scientists having an interest in the fields of pharmaceutical, biological, and device manufacturing and quality. Our review was completed by an international group of expert volunteers with experience in medicinal products, regulatory affairs and GMP on behalf of our Regulatory Affairs and Quality Advisory Board.

The below comments are based on the expectation that ANVISA as a regulatory member of ICH will harmonize with the ICH stability guidelines. Considering the Articles of Association, regulatory members article 11, section 5 - the Regulatory Members are expected to implement ICH Guidelines in the future in accordance with the applicable Rules of Procedures.

Please find below the detailed comments and specific sections where alignment is required, We hope this is helpful and we appreciate the opportunity to comment on this important guideline.

If you have any questions, please contact Leônidas Orijuelas, President of PDA Brazil Chapter, leonidas.orjuela@pdabrazil.org

With very best regards,

Richard Johnson
President, PDA

Cc: Denyse Baker, PDA; Leônidas Orijuelas, PDA Brazil



ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

General Comments

General Comments	Rationale	Critical Y/N?
The team evaluated the requirement in light of ICH Q1 guidelines and provided detailed comments at the relevant sections. Additionally, we pointed out elements that may require clarification based as presented in the version of the present Public Consultation #453.	The below comments are based on the expectation that ANVISA as a regulatory member of ICH will harmonize with the ICH stability guidelines. Considering the Articles of Association, regulatory members article 11, section 5 - the Regulatory Members are expected to implement ICH Guidelines in the future in accordance with the applicable Rules of Procedures.	Y

Specific Comments to the Text

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
II - Definitions	I - Grouping	Bracketing	Alignment of terminology with ICH Q1A.	Y
II - Definitions	III- Conservation Care	Storage Conditions	Alignment of terminology with ICH Q1A.	Y
II - Definitions	IV - Manufacturing date of the medicinal product	Remove	Definition typically described in general GMP definitions.	Y
II - Definitions	XV- Accelerated Stability Study	Delete " biological and microbiological alterations" Replace "forced storage" with "stress" conditions.	Align definition with ICH Q1A.	Y
II - Definitions	XXIV- Impurity	Impurity: Any component present in the drug substance or drug product, which is not defined as the drug substance, the desired drug product, or an excipient in the drug product.	Align definition of Impurity with ICH guidelines.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
Art. 3 – Sole paragraph	The Follow-up Stability Studies should be carried out in accordance with the provisions of this Resolution and the respective reports must be presented whenever requested by the health authority.	The Follow-up Stability Studies (e.g. ongoing or confirmatory) should be carried out in accordance with the provisions of this Resolution and the respective reports must be presented whenever requested by the health authority.	Suggest clarify verbiage to facilitate understanding, considering other commonly used terms, e.g. Eudralax, WHO.	N
Art. 5	At the time of filing of a petition, Long-Term Stability Studies in progress may be accepted, having results of at least six (6) months, provided that they are accompanied by completed Accelerated Stability Studies.	At the time of filing of a petition, Long-Term Stability Studies in progress may be accepted, having results of at least six (6) months, provided that they are accompanied by completed Accelerated Stability Studies. Data submitted with less than 6 months must be accompanied by scientific rationale and a technically sound stability package.	Alignment with decision tree as proposed on ICH Q1A – ref. document WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.	Y
Art 8	ANVISA shall be immediately notified in the case of results outside the specification in Stability Studies, of approved condition.	ANVISA shall be immediately notified in the case of confirmed results outside the shelf-life specification in ongoing Stability Studies .	Provide clarification of which specific results should be reported.	Y
Art. 9	For registration purposes and post-registration changes, the models by Clustering and Matrices	For registration purposes and post-registration changes, the models by Bracketing and	The term ‘Clustering’ is not defined in the normative.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	are accepted as a Reduced Stability Study.	Matrices are accepted as a Reduced Stability Study.	Perhaps 'Bracketing' is intended.	
Art. 11 – Sole paragraph	Long-term and Follow-up API Stability Studies carried out according to the provisions of item II of this article must be justified and comply with the climatic conditions related to the highest temperature and the highest humidity observed by considering both the temperature and humidity in the country where the API was manufactured and those in the country where the drug is manufactured.	Long-term and Follow-up API Stability Studies carried out according to the provisions of item II of this article must be justified and comply with the climatic conditions related to worse case temperature and humidity observed by considering both the temperature and humidity in the country where the API was manufactured and those in the country where the drug is manufactured.	Suggest clarify verbiage to align with ICH Q1D.	N
Art. 12 and Annex I	Accelerated, Long-Term and Follow-up Stability Studies for drug products and the Accelerated Stability Studies of the API shall be performed under the conditions of temperature and humidity set forth in Annex I of this Resolution.	ANNEX I STORAGE CONDITIONS AND CONDITIONS FOR CARRYING OUT LONG-TERM, FOLLOW-UP AND ACCELERATED STABILITY STUDY of API AND DRUG PRODUCTS	To change title of Annex I to be inclusive of API and in alignment with text in Art. 12.. Text indicates Annex I applies to DP and API, yet table titles indicate otherwise.	Y
Art. 12 & Annex II	Room temperature (between 15°C and 30°C),	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH (or higher RH)	Provide allowance for harsher conditions (such as	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	protected from humidity 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH		75% RH) to align with ICH and general practices supporting distribution in ZoneIVb.	
Art. 12 §2	§ 2 In the case of water-based products, the study shall be permitted under different humidity conditions than those required in Annex I of this Resolution, provided that the weight loss result is corrected for the reference humidity by means of a scientifically valid calculation.	§ 2 In the case of water-based products packaged in semi-permeable containers , the study shall be permitted under different humidity conditions than those required in Annex I of this Resolution, provided that the weight loss result is corrected for the reference humidity by means of a scientifically valid calculation.	Suggest clarify verbiage to align with ICH Q1A.	Y
Art. 13	Long-term and follow-up Stability Studies are allowed to be carried out in conditions other than those provided for in the heading of this Article when the drug is used exclusively in hospitals and it is demonstrated that the conditions set forth in Appendix I to this	Long-term and follow-up Stability Studies are allowed to be carried out in conditions other than those provided for in the heading of this Article when the drug is used exclusively in hospitals and it is demonstrated that the conditions set forth in Appendix I to this Resolution are impossible to be adopted. For aqueous products in semi-permeable containers used in hospitals the study must be	25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH condition is not presented in Appendix I. Worse case storage conditions should apply in alignment with ICH Q1A.	Y

ANVISA Draft Guidance
 Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
 April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	Resolution are impossible to be adopted, in which case the drug study must be performed at 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH.	performed at 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH.		
Art. 18	For drugs, the Follow-up Stability Study should be performed in Brazil.	Suggest removal of requirement, or stipulation that it apply only to products manufactured/tested within Brazil.	Data collected through long term studies monitoring product in controlled temperature units provides the scientific basis for the stability conclusions. The geographical location of such monitoring/testing is irrelevant to the data generated because the storage is conducted in controlled units, and the testing is conducted in GMP test labs following international compliance necessary for distribution in Zone IV countries.	Y
Art. 19	For medicinal products requiring reconstitution or dilution prior to use, an additional study should be performed to determine the Shelf Life of the finished product under the conditions of use to be	For medicinal products requiring reconstitution or dilution prior to use, an additional study should be performed to determine the allowable in-use time of the finished product under the	To prevent confusion in terminology, most consider 'shelf life' to refer to the age of the material when used, and 'in use' to refer to the length of time post reconstitution/dilution.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	stipulated in the package insert.	conditions of use to be stipulated in the package insert.		
Art. 23 - Sole paragraph.	If there are signs of instability after reconstitution or dilution, this study may also be requested in other Stability Studies.	If there are signs of instability within the recommended use period after reconstitution or dilution using a particular diluent , this study may also be requested using that diluent in Follow-up Stability Studies.	Clarify intent.	Y
Art. 25	The post-reconstitution or dilution stability study shall be conducted by using all diluents for reconstitution or dilution specified in the package insert.	The post-reconstitution or dilution stability study shall be conducted by using all diluents for reconstitution or dilution specified in the package insert. All diluents may not need to be evaluated, if adequate technical justification is provided.	Testing of all diluents may not be needed if technically justified.	Y
Art. 26	In the post-reconstitution stability study, in addition to the provisions of Art. 21, a study must be presented that proves the stability of the drug against exposure to light under the conditions of use.	In the post-reconstitution stability study, in addition to the provisions of Art. 21, a study must be presented that proves the stability of the drug against exposure to light under the conditions of use. Photostability studies for this circumstance may not be required, if otherwise technically justified.	Propose alignment with ICH Q1B - if photostability of product pre-reconstitution can be technically justified.	Y
Art. 31	The In-Use Stability Study shall be performed on all Long-Term Stability Studies submitted at the	The In-Use Stability Study shall be performed on all Long-Term Stability Studies submitted at the time of registration or on	PDA recommends this change to be in alignment	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	time of registration or on post-registration changes requesting three (3) stability batches, according to the current standard.	post-registration changes requesting at least one batch , according to the current standard.	with other global stability guidelines. The registration dossier for a multi-dose product should include either the in-use stability data on which the in-use shelf life is based on or a justification why no in-use shelf life is established.	
Art. 42 - § 1, § 2, § 3	<p>Forced Degradation Studies should also be used to identify if there is any condition to which the API or drug is particularly sensitive.</p> <p>§ 1 In the case of medicinal products, if degradation is detected, when the product is exposed to a temperature lower than 50°C in the thermal degradation parameter, a warning phrase should be included in the package leaflet and on the label stating that exposure to heat should be avoided.</p>	PDA recommends removal of this section.	The usual intent of forced degradation studies is to help to provide data to support identification of possible degradants and degradation pathways. These studies are also needed for the development of stability-indicating methods. The conditions that these studies are performed can be so extreme that the results are not particularly useful for determining label storage conditions. These sensitivities may be more appropriately determined by the accelerated, photo stability, ancillary (depending on dosage form) studies.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	<p>§ 2 In medicinal products, if degradation is detected when the product is exposed to humidity, a warning phrase should be included in the package leaflet and on the label stating that exposure to humidity should be avoided.</p> <p>§3 If other specific sensitivity of the drug is detected, it must be indicated in the package leaflet and in the labeling.</p>			
Art. 43	For APIs and drugs stored under refrigeration, an additional study on the influence of freezing on its efficacy, safety and quality should be carried out.	For liquid APIs and drugs stored under refrigeration, an additional study on the influence of freezing on its efficacy, safety and quality should be carried out.	Apart from liquid API and DP, testing of refrigerated products at frozen conditions should not be necessary.	Y
Art. 46 §2	Delays in carrying out analysis in relation to the schedule of a maximum of thirty (30) calendar days shall be tolerated.	§ 2 Delays in carrying out analysis in relation to the schedule should be technically justified.	Allows for flexibility as long as scientific justification is provided for certain tests that have longer testing times (e.g. preservative effectiveness).	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
			Otherwise, these requirements are typically described in general GMP definitions.	
Art. 47	The date of entry of the samples into the climatic chamber is considered the initial time of the Stability Study.	The date of entry of the samples into the indicated storage condition is considered the initial time of the Stability Study	The article, as written, is specific to controlled humidity chambers and allowance should be made for products that do not require controlled humidity, such as sealed, impermeable units (liquid/lyophilized vials), where the 'storage condition' is maintained upon the date of manufacture (such as product held at 5C between processing steps with no humidity control).	N
Art 48	The actual temperature and humidity of the stability chambers shall be monitored during the Stability Study in order to enable the detection of failures at any time.	The required conditions of the stability chambers shall be monitored during the Stability Study in order to enable the detection of failures at any time.	Provide allowance for products in impermeable packs where humidity control is not necessary.	N
Art. 50	Drug Stability Studies shall be carried out exclusively in the Primary Packaging, observing the same	Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for	Suggest language to be in alignment with ICH Q1A - section 2.2.4.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	chemical composition and the same physical characteristics of the marketing package.	marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label).		
Art. 51	Samples intended for the Stability Study of APIs shall be packed in containers with the same chemical composition and physical characteristics of the marketing package.	Samples intended for the Stability Study of APIs shall be packed in containers with the same chemical composition and physical characteristics of the storage and distribution container of the API.	Suggest alignment with ICH Q1A - section 214.	Y
Art. 53	Methods of analysis should not be altered or replaced during the course of the study.	Methods of analysis can only be altered or replaced during the course of the study if new methods are appropriately justified and have been shown to be equivalent or better.	Allowance needs to be made for method changes to align with the product specification. Method changes occur at a specific point in time (calendar date), while stability studies progress over several years. As such, the transition of a method on the product specification is applied at a specific time in collaboration with the Regulatory Authority.	Y
Art. 54	In cases where there is more than one place of analysis, the methods used	In cases where there is more than one place of analysis, the methods used should be	Additional verbiage to clarify intent and be inclusive of	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	should be validated in all places.	validated, qualified, or appropriately transferred in all places.	different situations, e.g. pharmacopeial methods.	
Art .55	Statistical evaluation of Long-Term Stability Studies shall be carried out to ensure that the proposed Shelf Life or Retest Date is applicable for all batches manufactured under similar conditions.	Statistical evaluation of Long-Term Stability Studies may be carried out, as appropriate to ensure that the proposed Shelf Life or Retest Date is applicable for all batches manufactured under similar conditions	Align verbiage with ICH Q1E.	Y
Art. 77	Art. 77 The API Stability Study Report shall present the following information: VII - number of samples tested per batch; VIII- number of samples analyzed per period;	Recommend removal of VII and VIII: VII – number of samples tested per batch; VIII– number of samples analyzed per period;	In PDA’s opinion this information is not relevant to stability report and varies based on analytical method and test.	N
Art 77 – sub-section XIV	XIV- statistical evaluation of results;	XIV- statistical evaluation of results (if warranted)	Recommend statistical evaluation if warranted or technically justified. Consider revising wording in alignment with ICH Q1E, as statistical evaluation is not required on every analysis.	Y
Art. 84	The tests for the Accelerated Stability	The tests for the Accelerated Stability Study, when estimated	This will allow more frequent testing to facilitate statistical	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	Study, when estimated in the protocol, must be performed at the initial time and in 3 (three) and 6 (six) months, for:	in the protocol, must be performed at the initial time and in 3 (three) and 6 (six) months at a minimum , for:	analysis, and accommodate local practices (such as inclusion of time-points such as 1.5 months, etc.)	
Art. 85 and 110	The tests for the Long-Term Stability Study, when provided for in the protocol, shall be performed at the initial time in 3 (three), 6 (six), 9 (nine), 12 (twelve), 18 (eighteen) and 24 (twenty-four) months, and annually, after the 24th month, until the end of the Shelf-Life or the date of retest, for appearance, assay, quantification of degradation products and, where applicable, identification of degradation products.	The tests for the Long-Term Stability Study, when provided for in the protocol, shall be performed at the initial time in 3 (three), 6 (six), 9 (nine), 12 (twelve), 18 (eighteen) and 24 (twenty-four) months, and annually, after the 24th month, until the end of the Shelf-Life or the date of retest, for appearance, assay, quantification of degradation products and, where applicable, identification of degradation products, unless otherwise justified .	Allowance for reduced testing (less time points and/or tests) should be made through discussion with the health authority and based on product knowledge. Comment is also valid for Art. 110.	Y
Art. 89	The Photostability Study shall be carried out with 1 (one) representative batch of API production. Sole paragraph. If there is an out-of-specification result, the study should be repeated with 2 (two)	The Photostability Study shall be carried out with 1 (one) representative batch of API production. Sole paragraph. If there is an out-of-specification result, the study should be repeated with 2 (two) additional representative production batches, unless	Requesting clarification for this requirement. If there is technical literature supporting that the drug will be light sensitive this should be allowed to be leveraged as opposed to requiring an additional 2 studies.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	additional representative production batches.	technical literature supports that the API will be light sensitive.	Proposed alignment with ICH Q1B.	
Art 95	For the evaluation of dissolution during the Stability Study, the need to use a dissolution profile or specification with more than one point must be evaluated, according to the dissolution profile results obtained during product development.		Suggest clarification. Dissolution would be performed against registered shelf-life specifications, which may not require testing at multiple time points.	Y
Art 96	The Stability Study protocol shall contain the following information: V- quantity of samples; VI - sampling procedure; VII - description of the statistical method to be used in the evaluation of results;	V- quantity of samples; VI - sampling procedure; VII - description of the statistical method to be used in the evaluation of results (if warranted);	Recommend removal of V and VI; information is not relevant to stability report and varies based on analytical method and test. Additionally, suggested wording in alignment with ICH Q1E, as statistical evaluation is not required on every analysis. Comment also valid for Art. 99.	N
Art. 102	The number of lots to be selected for carrying out the Accelerated and Long-term Stability Studies shall follow a standard that		Recommend to align with ICH requirements and include a minimum number of batches required at time	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	governs registration or post-registration changes, as applicable.		of registration, in addition to post-registration. Similarly the requirement described on Art. 79 for API.	
Art. 102, paragraph 1	Post-reconstitution and In-Use stability studies shall be carried out in the same number of batches as for long term stability studies.	PDA recommends this section for deletion.	Re-constitution and in-use studies should not be a requirement for post-approval changes if otherwise justified.	Y
Art. 102 paragraph 2	When the standard described in the main section of this Article requests more than 1 (one) batch, each batch of the finished product shall use 1 (one) batch different from the API of the same manufacturer.	When the standard described in the main section of this Article requests more than 1 (one) batch, each batch of the finished product shall use 1 (one) batch different from the API of the same manufacturer. When the standard described in the main section of this Article requests more than 1 (one) batch, where possible, batches of the drug product should be manufactured by using different batches of the drug substance.	This change is recommended to align with ICH Q1A,	Y
Art. 103	Stability Studies must be carried out on the number of lots provided for in Article 102 of this Resolution, for each	Stability Studies must be carried out on the number of lots provided for in Article 102 of this Resolution, for each concentration, for each volume,	Recommended clarification in the text.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
	concentration, for each volume, on each package size and on each package.	on each package size and on each package, unless a reduced stability study design is technically justified.		
Art. 104	For the selection of the batch(s) to be used in the Follow-up Stability Study, it should be considered at least once the batch that requires a longer period of time for the completion of its manufacturing.		Text as proposed is unclear.	Y
Art. 106	The Shelf Life shall be determined by Accelerated and Long-term Stability Studies carried out in accordance with the parameters defined in this Resolution. Sole paragraph. The term referred to in the heading of this Article shall be definitively set only after evaluation of the completed Long-term Stability Study.		Require clarification, text as written implies there will be no mechanism for extension of shelf-life.	Y
Art. 107	Provisional shelf-life of a maximum of twenty-four (24) months may be granted	Extrapolation should be limited to NMT 12M, yet permit shelf life of longer than 24M, such that a product with 18M real time data may apply an	Suggest alignment with ICH Q1A requirement – extrapolation criteria.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
		extrapolation for additional 12M to the shelf life (30M shelf life).		
Art. 114	The photostability test must be carried out on the drug, outside its primary packaging.	The photostability test must be carried out on the drug, outside its primary packaging, unless otherwise justified.	Text added in red will cover instances where requirement cannot be met, e.g. liquids cannot be tested outside the primary packaging.	Y
Art, 114, Sole paragraph	The product will be considered photostable if there are no out-of-specification results and there is no indication of interaction between the product and the packaging.	The product will be considered photostable if there are no out-of-specification results and there is no indication of interaction between the product and the packaging.	Recommend deletion of the interaction between the product and the packaging, as this is generally not tested in the photostability study, rather a separate study documenting extractables and leachables.	N
Art. 116, paragraph 2	In case the additional protection is the Secondary Packaging, only presentations with 1 (one) unit per Secondary Packaging will be allowed.	In case the additional protection is the Secondary Packaging, only presentations with 1 (one) unit per Secondary Packaging will be allowed, unless otherwise justified.	Specific label instructions should be acceptable and this will provide flexibility for packaging.	Y
Art. 118	For post-registration change purposes, the Photostability Study shall be carried out on the same batch(s) submitted to the Stability Study for compliance purposes which provides for post-registration changes.	For post-registration change purposes, the Photostability Study shall be carried out on the same batch(s) submitted to the Stability Study for compliance purposes which provides for post-registration changes, as required.	Align with Art. 120 that allows for a technical justification. Photostability studies would be repeated for photo-sensitive products when there is a change that impacts photostability, such	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
			as a less light protective package.	
Art. 127	<p>For simplified notifications of drugs, studies that are in accordance with the standard written in Art. 130 of this Resolution will be accepted if all the following conditions are fulfilled:</p> <p>I- the study must have been finalized before the publication of this Resolution, while the respective notification to Anvisa must have been made within 180 (one hundred and eighty) days as of the publication of this Resolution; or</p> <p>II - the study must have been started before the publication of this Resolution, while the respective notification to Anvisa must have been made up to 540 (five hundred and forty) days as of the start of the study.</p>		Recommend clarification on the paragraph. It is unclear.	Y

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
ANNEX I	ANNEX I: STORAGE CONDITIONS AND CONDITIONS FOR CARRYING OUT LONG-TERM, FOLLOW-UP AND ACCELERATED STABILITY STUDY	For the low humidity accelerated condition: Suggest changing the RH requirement from 25% ± 5% to Not More Than (NMT) 25%.	This will align with other global and country guidance's, as well as historical equipment capability.	Y
ANNEX I	ANNEX I: STORAGE CONDITIONS AND CONDITIONS FOR CARRYING OUT LONG-TERM, FOLLOW-UP AND ACCELERATED STABILITY STUDY	For the low humidity accelerated condition: Suggest also allowing a more stressful condition for accelerated studies in support of a refrigerated long-term condition. For example: 30°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH or 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH.	Proposed change doesn't change the intent of the requirement, but provides flexibility considering that a 30°C chamber is more common in some facilities, particularly Brazil. Propose alignment with ICH with semi-permeable container definition.	Y
ANNEX II: STORAGE CONDITIONS AND CONDITIONS FOR CARRYING OUT LONG-TERM AND FOLLOW-UP	Room temperature (between 15°C and 30°C), protected from humidity 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	Room temperature (between 15°C and 30°C), protected from humidity 30°C ± 2°C/ 75% RH ± 5% RH	Clarify Intent of Annex II, it is unclear. Should this be 30°C ± 2°C/ 75% RH ± 5% RH? Other conditions for frozen and refrigerated APIs as well as accelerated conditions	N

ANVISA Draft Guidance
Brazil / Public Consultation nº 453 - Stability Guidance
April 2018

Section No. or Article	Current Text	Proposed Change	Rationale	Critical Y/N?
STUDY FOR API			should be added for APIs stability.	

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Comentários Gerais	Racional	Crítico S/N
<p>O time avaliou os requerimentos frente ao guia ICH Q1 e abaixo fornece comentários das seções relevantes.</p> <p>Adicionalmente, foram apontados elementos que podem exigir esclarecimentos com base na versão apresentada da Consulta Pública # 453</p>	<p>Os comentários abaixo estão baseados na expectativa de que a ANVISA, como membro regulatório do ICH, harmonize-se com as diretrizes de estabilidade do ICH. Considerando os <i>Articles of Association, regulatory members article 11, section 5</i> – espera-se que implementem no future as diretrizes do ICH de acordo com as Regras de Procedimentos aplicáveis.</p>	S

Comentários Específicos para o Texto				
Seção ou Artigo	Texto Atual	Alteração Proposta	Racional	Crítico S/N
II - Das Definições	I - Agrupamento	Bracketing	Alinhamento da terminologia com o ICH Q1A.	S
II - Das Definições	III- Cuidados de Conservação	Condições de Armazenamento	Alinhamento da terminologia com o ICH Q1A.	S
II - Das Definições	IV - Data de Fabricação do Medicamento:	Remover	Definição tipicamente descrito em definições gerais de BPF.	S
II - Das Definições	XV- Estudo de Estabilidade Acelerado	<p>Deletar “ alterações biológicas e microbiológicas ”.</p> <p>Alterar condições " forçadas de armazenamento " por condições de “estresse”.</p>	Alinhar definição com ICH Q1A.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

II - Das Definições	XXIV- Impureza	Impureza: Qualquer componente presente na substância ativa ou no medicamento que não é definido como substância ativa, medicamento desejado, ou um excipiente no medicamento	Alinhar definição de impureza com as diretrizes do ICH.	S
Art. 3 – 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.	Os Estudos de Estabilidade de Acompanhamento (por exemplo, em andamento ou confirmativo) devem ser realizados conforme disposto nesta Resolução e os respectivos relatórios devem ser apresentados sempre que solicitados por autoridade sanitária.	Sugerido esclarecer a palavra acompanhamento para alinhar com Eudralax, WHO.	S
Art. 5	No momento do protocolo de petição, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento poderão ser aceitos, com resultados de no mínimo seis (6) meses, desde que acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.	No momento do protocolo de petição, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento poderão ser aceitos, com resultados de no mínimo seis (6) meses, desde que acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos. Dados submetidos com menos de seis (6) meses precisam ser acompanhados por um racional científico e um pacote de estabilidade tecnicamente sólido.	Alinhamento com árvore de decisão conforme proposto no ICH Q1A – ref. documento WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art 8	A ANVISA deve ser imediatamente notificada nos casos de resultados fora da especificação em Estudos de Estabilidade, de condição aprovada.	A ANVISA deve ser imediatamente notificada nos casos de resultados confirmados fora de especificação da validade em Estudos de Estabilidade em andamento .	Fornecer esclarecimento sobre quais resultados específicos devem ser reportados.	S
Art. 9	Para fins de registro e mudanças pós-registro, são aceitos como Estudo de Estabilidade Reduzido os modelos por Agrupamento e Matrização.	Para fins de registro e mudanças pós-registro, são aceitos como Estudo de Estabilidade Reduzido os modelos por Bracketing e Matrização.	O termo " Agrupamento" não está definido na normativa. Talvez 'Bracketing' seja o desejado.	S
Art. 11 – 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.	Os Estudos 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 aos piores casos de temperatura e 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.	Sugere-se esclarecer para alinhar com ICH Q1D.	N

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art. 12 e Anexo I	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 I desta Resolução.	ANEXO I CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO, DE ACOMPANHAMENTO E ACELERADO DE IFA E MEDICAMENTOS	Alterar o título do Anexo I para incluir IFA e alinhamento com o texto no Art. 12. O texto indica que Anexo I aplica-se a medicamentos e IFA, mas o título da tabela indica de outra forma.	S
Art. 12 e Anexo II	Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR (ou UR maior)	Fornecer permissão para condições mais rigorosas (tal como 75% UR) para alinhar com o ICH e práticas gerais que suportam a distribuição em Zona IVb.	S
Art. 12 §2	§ 2 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.	§ 2 Quando se tratar de produtos de base aquosa embalados em embalagens semipermeáveis , 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.	Sugere-se esclarecer o texto para alinhar com o ICH Q1A.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art. 13	É permitido realizar Estudos de Estabilidade de Longa Duração e de Acompanhamento em condições diferentes do previsto neste 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°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR.	É permitido realizar Estudos de Estabilidade de Longa Duração e de Acompanhamento em condições diferentes do previsto neste 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. Para produtos aquosos em recipientes semi-permeáveis usados em hospitais o estudo deverá ser realizado a 25°C ± 2°C/60% UR ± 5% UR.	25 °C ± 2 °C/60% UR ± 5% UR Essa condição não está apresentada no Anexo I. As condições de armazenagem piores casos devem ser aplicadas em alinhamento com o ICH Q1A.	S
Art. 18	Para medicamentos, o Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado no Brasil.	Sugere-se remover esse requerimento ou estipular que se aplica apenas para produtos manufaturados/testados dentro do Brasil.	Dados coletados através de estudos de longo prazo monitorando o produto em unidades de temperatura controlada fornecem a base científica para as conclusões de estabilidade. A localização geográfica de tal monitoramento / teste é irrelevante para os dados gerados porque o armazenamento é conduzido em unidades controladas, e o teste é conduzido em laboratórios com BPF seguindo a conformidade internacional necessária para distribuição para países de Zona IV.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

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.	Para medicamentos que demandem reconstituição ou diluição antes do uso, deve ser realizado estudo adicional para determinar o tempo permitido em uso do produto acabado, nas condições de uso a serem estipuladas na bula.	Para evitar confusão na terminologia, melhor considerar "prazo de validade" para se referir à idade do material quando usado e "em uso" para se referir ao período de tempo após a reconstituição / diluição.	S
Art. 23 - Parágrafo único	Caso haja indícios de instabilidade após reconstituição ou diluição, este estudo poderá ser solicitado também nos demais Estudos de Estabilidade.	Caso haja indícios de instabilidade dentro do período de uso recomendado após reconstituição ou diluição usando um diluente particular , esse estudo poderá ser solicitado também usando aquele diluente em Estudos de Estabilidade de Acompanhamento .	Esclarecer a intenção.	S
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.	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. Pode não ser necessário avaliar todos os diluentes, se for fornecida uma justificativa técnica adequada.	Teste de todos os diluentes pode não ser necessário se justificado tecnicamente.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

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.	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. Estudos de Fotoestabilidade para esta circunstância podem não ser necessários, se justificado tecnicamente.	Propõe-se alinhamento com o ICH Q1B - se a fotoestabilidade do produto pré-reconstituição pode ser tecnicamente justificada.	S
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.	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 em pelo menos um lote , conforme norma vigente.	PDA recomenda essa alteração para alinhar com outras diretrizes de estabilidade global. O dossiê de registro para um produto multidoso deve incluir os dados de estabilidade em uso em que se baseia o prazo de validade em uso ou uma justificativa da inexistência da validade em uso.	S
Art. 42 – § 1, § 2, § 3	Os Estudos de Degradação Forçada também devem ser utilizados para identificar se existe alguma condição à qual o IFA ou medicamento é particularmente sensível. § 1 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	PDA recomenda excluir o artigo 42.	A intenção usual dos estudos de degradação forçada é ajudar a fornecer dados para apoiar a identificação de possíveis degradantes e vias de degradação. Esses estudos também são necessários para o desenvolvimento de métodos de indicação de estabilidade. As condições em que esses estudos são realizados podem ser tão	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

	<p>alerta informando que exposição ao calor deve ser evitada.</p> <p>§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 dever ser evitada exposição a umidade.</p> <p>§3º Caso outra sensibilidade específica do medicamento seja detectada, esta deve ser indicada na bula e na rotulagem.</p>		<p>extremas que os resultados não são particularmente úteis para determinar as condições de armazenamento do rótulo. Estas sensibilidades podem ser determinadas de forma mais apropriada pelos estudos acelerados, fotoestabilidade, auxiliares dependendo da forma de dosagem.</p>	
Art. 43	<p>Para IFA e medicamentos armazenados sob refrigeração, deve-se realizar estudo adicional sobre a influência do congelamento em sua eficácia, segurança e qualidade.</p>	<p>Para IFAs e medicamentos líquidos armazenados sob refrigeração, deve-se realizar estudo adicional sobre a influência do congelamento em sua eficácia, segurança e qualidade.</p>	<p>Exceto para IFAs e medicamentos líquidos, o teste de produtos refrigerados em condições de congelamento não deve ser necessário.</p>	S
Art. 46 §2	<p>Serão tolerados atrasos de realização de análise em relação ao cronograma de no máximo 30 (trinta) dias corridos.</p>	<p>§ 2 Atrasos de realização de análise em relação ao cronograma devem ser justificados tecnicamente.</p>	<p>Permitir flexibilidade, desde que seja fornecida justificativa científica para certos testes que têm tempos de avaliação mais longos (por exemplo, eficácia de conservantes)</p> <p>Caso contrário, esses requisitos estão tipicamente descritos em definições gerais de BPF.</p>	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art. 47	A data de entrada das amostras na câmara climática é considerada tempo inicial do Estudo de Estabilidade,	A data de entrada das amostras na condição de armazenagem indicada é considerada tempo inicial do Estudo de Estabilidade.	O artigo, como escrito, é específico para câmaras de umidade controlada e permissão deve ser feita para produtos que não necessitam de umidade controlada, tais como unidades vedadas e impermeáveis (vials líquidos / liofilizados), onde a “condição de armazenamento” é mantida na data de fabricação (como produto mantido em 5C entre etapas de processamento sem controle de umidade).	N
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.	As condições exigidas das câmaras de estabilidade devem ser monitoradas durante o Estudo de Estabilidade, de forma a possibilitar a detecção de falhas a qualquer momento.	Fornecer permissão para produtos em embalagens impermeáveis onde o controle de umidade não é necessário.	N
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.	Os testes de estabilidade devem ser realizados na forma de dosagem embalada no sistema de fechamento do recipiente proposto para comercialização (incluindo, conforme apropriado, qualquer embalagem secundária e rótulo do recipiente).	Sugere-se linguagem alinhada com o ICH Q1A - section 2.2.4.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

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.	As amostras destinadas ao Estudo de Estabilidade de IFAs devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas do recipiente de estocagem e distribuição do IFA.	Sugere-se alinhamento com o ICH Q1A - section 214.	S
Art. 53	Os métodos de análise não devem ser alterados nem substituídos durante a condução do estudo.	Os métodos de análise somente podem ser alterados ou substituídos durante a condução do estudo se os novos métodos forem adequadamente justificados e demonstraram ser equivalentes ou melhores.	Tolerância precisa ser feita para mudanças de métodos para alinhar com a especificação do produto. As mudanças de métodos em um ponto específico no tempo (data do calendário), enquanto que os estudos de estabilidade avançam por vários anos. Assim, a transição de um método na especificação do produto é aplicada em um tempo específico com a colaboração da Autoridade Regulatória.	S
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.	Nos casos em que houver mais de um local de realização das análises, os métodos utilizados deverão ser validados, qualificados ou transferidos adequadamente em todos os locais.	Palavras adicionais para esclarecer a intenção e incluir situações diferentes, por exemplo métodos farmacopeicos.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos 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.	A avaliação estatística dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração pode ser realizada, quando apropriado para assegurar que o Prazo de Validade ou data de reteste propostos sejam aplicáveis para todos os lotes fabricados em condições semelhantes.	Alinhar a frase com o ICH Q1E.	S
Art. 77	Art. 77 O Relatório de Estudo de Estabilidade de IFA deve apresentar as seguintes informações: VII - número de amostras testadas por lote; VIII- número de amostras analisadas por período;	Recomenda-se remover os incisos VII e VIII.	Na opinião do PDA essa informação não é relevante para o relatório de estabilidade e varia com base no método analítico e teste.	N
Art 77 – inciso XIV	XIV- avaliação estatística dos resultados;	XIV- avaliação estatística dos resultados (se justificado)	Recomenda-se avaliação estatística se necessário ou justificado tecnicamente. Considerar revisão da palavra em alinhamento com o ICH Q1E, porque a avaliação estatística não é requerida em todas as análises.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos 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:...	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 no mínimo , para:...	Isso permitirá testes mais frequentes para facilitar a análise estatística e acomodar as práticas locais (como a inclusão de pontos de tempo, como 1,5 meses, etc.)	S
Art. 85 e Art. 110	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.	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, salvo justificado de outra forma .	Permissão para teste reduzido (menos pontos de tempo e/ou testes) devem ser feitas através de discussão com a autoridade de saúde e baseada no conhecimento do produto. Comentário também é válido para o Art. 110.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art. 89	<p>O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado com 1 (um) lote representativo de produção do IFA.</p> <p>Parágrafo único. Caso haja resultado fora da especificação, o estudo deve ser repetido com 2 (dois) lotes adicionais representativos de produção.</p>		<p>Solicitando esclarecimentos para este requisito. Se houver literatura técnica suportando que a droga será sensível à luz, deve ser aproveitada essa informação, em vez de exigir mais 2 estudos.</p> <p>Proposta de alinhamento com o ICH Q1B</p>	S
Art 95	<p>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.</p>		<p>Sugere-se esclarecimento.</p> <p>A dissolução seria executada de acordo com as especificações de validade registradas, que podem não exigir testes em vários momentos (time points).</p>	S
Art 96	<p>O protocolo de Estudo de Estabilidade deve conter as seguintes informações:</p> <p>V- quantidade das amostras;</p> <p>VI - procedimento de amostragem;</p> <p>VII - descrição do método estatístico a ser utilizado na avaliação dos resultados;</p>	<p>VII - descrição do método estatístico a ser utilizado na avaliação dos resultados (se justificado);</p>	<p>Recomenda-se excluir os incisos V e VI; informação não é relevante e varia com base no método analítico e teste.</p> <p>Além disso, a redação sugerida está alinhada com o ICH Q1E, já que a avaliação estatística não é necessária em todas as análises.</p> <p>Comentário válido também para o Art. 99.</p>	N

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

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.		Recomenda-se alinhar com os requisitos do ICH e incluir um número mínimo de lotes necessários no momento do registro, além do pós-registro. Similar ao requerimento descrito no Art. 79 para IFA.	S
Art. 102, parágrafo 1	Estudos de Estabilidade pós-reconstituição e em Uso devem ser realizados no mesmo número de lotes previsto para Estudos de Estabilidade de Longa Duração.	PDA recomenda a deleção desse parágrafo 1.	Os estudos de reconstituição e em uso não devem ser requisitos para mudanças pós-aprovação se justificado de outra forma.	S
Art. 102, parágrafo 2	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.	Quando a norma descrita no caput deste Artigo solicitar mais de 1 (um) lote, quando possível, os lotes dos produtos devem ser fabricados usando lotes diferentes do IFA.	Essa alteração é recomendada para alinhar com o ICH Q1A.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

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.	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, a menos que um desenho de estudo de estabilidade reduzido seja justificado tecnicamente.	Recomenda-se esclarecimento do texto.	S
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.		Texto como proposto não está claro.	S
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.		Requer esclarecimento, o texto como escrito implica que não haverá mecanismo para extensão da validade.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art. 107	Prazo de Validade provisório de, no máximo, 24 (vinte e quatro) meses poderá ser concedido ao produto acabado, quando:	A extrapolação deve ser limitada a , no máximo, 12 (doze) meses, mas permitir uma vida útil maior que 24 (vinte e quatro) meses, de modo que um produto com dados em tempo real de 18 (dezoito) meses possa aplicar uma extrapolação para 12 (doze) meses adicionais à vida útil (30 meses de vida útil).	Sugere-se alinhamento com os requisitos do ICH Q1A – critério de extrapolação.	S
Art. 114	O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no medicamento, fora de sua Embalagem Primária, completamente exposto à fonte de luz.	O Estudo de Fotoestabilidade deve ser realizado no medicamento, fora de sua Embalagem Primária, a menos que justificado de outra maneira.	O texto incluído em vermelho cobrirá casos em que o requisito não puder ser atendido, por exemplo, líquidos não podem ser testados fora da embalagem primária.	S
Art. 114, 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.	O medicamento será considerado fotoestável, caso não haja resultados fora da especificação.	Recomenda-se deleção da interação entre o produto e a embalagem, porque isso geralmente não é testado no estudo de fotoestabilidade, mas em um estudo separado documentando extraíveis e lixiviáveis.	N

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

Art. 116, parágrafo 2	Caso a proteção adicional seja a Embalagem Secundária, somente serão permitidas apresentações com 1 (uma) unidade por Embalagem Secundária.	Caso a proteção adicional seja a Embalagem Secundária, somente serão permitidas apresentações com 1 (uma) unidade por Embalagem Secundária, a menos que justificado de outra maneira.	Instruções específicas no rótulo devem ser aceitáveis e isso fornecerá flexibilidade para a embalagem.	S
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.	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, como requerido.	Alinhar com o Art. 120 que permite uma justificativa técnica. Os estudos de Fotoestabilidade seriam repetidos para produtos foto-sensíveis quando houver uma alteração que impacte a fotoestabilidade, tal como uma embalagem com menos proteção à luz.	S
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		Recomenda-se esclarecimento do parágrafo. Não está claro.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

	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.			
ANEXO I	ANEXO I: CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO, DE ACOMPANHAMENTO E ACELERADO	Para a umidade baixa na condição acelerado: Sugere-se mudar o requisito da UR de 25% ± 5% para Máximo 25% (NMT 25%) .	Isso se alinhará com outras diretrizes globais e de países, bem como ao histórico da capacidade dos equipamentos.	S
ANEXO I	ANEXO I: CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO, DE ACOMPANHAMENTO E ACELERADO	Para a umidade baixa na condição acelerado: Sugere-se também permissão de uma condição mais estressante para estudos acelerados em apoio a uma condição refrigerada a longo prazo. Por exemplo: 30°C ± 2°C/75% UR ± 5% UR or 30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR.	A proposta de alteração não muda a intenção do requisito, mas fornece flexibilidade considerando que a câmara a 30°C é mais comum em algumas fábricas, especialmente no Brasil. Propõe-se alinhamento com o ICH com definição de recipientes semi-permeáveis.	S

ANVISA
Consulta Pública nº 453/2017
Critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

<p>ANEXO II:</p> <p>CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO E CONDIÇÕES DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE LONGA DURAÇÃO E DE ACOMPANHAMENTO PARA IFA</p>	<p>Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade</p> <p>30°C ± 2°C/65% UR ± 5% UR</p>	<p>Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade</p> <p>30°C ± 2°C/<u>75% UR</u> ± 5% UR</p>	<p>Deveria ser 30°C ± 2°C/<u>75%</u> UR ± 5% UR?</p> <p>Outras condições para IFAs congelados e refrigerados, bem como condições aceleradas, devem ser adicionadas para a estabilidade dos IFAs.</p>	<p style="text-align: center;">N</p>
--	---	---	---	--------------------------------------