



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**

**INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 2, DE 4 DE AGOSTO DE 2015**

**(Publicada em DOU nº 164, de 27 de agosto de 2015)**

Dispõe sobre os produtos para saúde, produtos de higiene, cosméticos e/ou alimentos cuja fabricação em instalações e equipamentos pode ser compartilhada com medicamentos de uso humano, obedecendo aos requerimentos da legislação sanitária vigente, independente de autorização prévia da Anvisa.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso VI, e os §§ 1º e 3º do art. 58 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no D. O. U. de 23 de julho de 2015, tendo em vista o disposto nos incisos III do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em Reunião Ordinária n.º 13/2015, realizada em 16 de julho de 2015, adota a seguinte Instrução Normativa e eu, Diretor - Presidente determino a sua publicação:



# DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 22/08/2019 | Edição: 162 | Seção: 1 | Página: 64

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

## RESOLUÇÃO - RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

### CAPÍTULO I

## Subseção II

### Das áreas de produção

Art. 71. A contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação.

§ 1º As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos.

§ 2º Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.

§ 3º Dependendo do nível de risco, pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem de forma a controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.

§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

I - o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;

II - os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos;

III - os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

### Seção III

#### Da prevenção da contaminação cruzada na produção

Art. 168. A fabricação de produtos não medicinais deve ser evitada em áreas e equipamentos destinados à produção de medicamentos, porém desde que justificada, pode ser autorizada desde que as medidas de prevenção à contaminação cruzada descritas nesta seção e no Capítulo IV forem aplicadas.

Parágrafo único. A produção e/ou armazenamento de agrotóxicos, tais como pesticidas (exceto quando utilizados para a fabricação de medicamentos) e herbicidas, não podem ser autorizados em áreas utilizadas para a fabricação e/ou armazenamento de medicamentos.

Art. 169. A contaminação de uma matéria-prima ou de um produto por outra matéria-prima ou produto deve ser evitada.

§1º O risco de contaminação cruzada acidental resultante da liberação descontrolada de poeira, gases, vapores, aerossóis, material genético ou organismos de substâncias ativas, outros materiais (de partida ou em processo) e produtos em processo, de resíduos em equipamentos e das roupas dos operadores deve ser avaliado.

§2º A significância deste risco varia com a natureza do contaminante e a do produto que está sendo contaminado.

§3º A contaminação cruzada é provavelmente a mais significativa nos produtos administrados por injeção ou por um longo período de tempo.

§1º O risco de contaminação cruzada acidental resultante da liberação descontrolada de poeira, gases, vapores, aerossóis, material genético ou organismos de substâncias ativas, outros materiais (de partida ou em processo) e produtos em processo, de resíduos em equipamentos e das roupas dos operadores deve ser avaliado.

§2º A significância deste risco varia com a natureza do contaminante e a do produto que está sendo contaminado.

§3º A contaminação cruzada é provavelmente a mais significativa nos produtos administrados por injeção ou por um longo período de tempo.

§4º A contaminação de todos os produtos representa um risco para a segurança do paciente, dependendo da natureza e extensão da contaminação.

Art. 170. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, conforme descrito no Capítulo IV.

Parágrafo único. A prevenção da contaminação cruzada deve contemplar atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reprodutíveis, com vistas a controlar o risco de contaminação cruzada.

Art. 171. Um processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade, que inclua avaliação toxicológica e de potência, deve ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados.

# Cálculo de PDE

- A Exposição Diária Permitida (PDE) é um limite que representa a dose de uma substância específica, abaixo da qual é improvável que ocorram efeitos adversos à saúde durante o período vital.
- ADE vs PDE
- **Elementarmente:**
  - (i) identificação de perigo e revisão de dados toxicológicos relevantes → perfil toxicológico do IFA
  - (ii) identificação de efeitos críticos
  - (iii) determinação do Nível Sem Efeito Adverso Observado (NOAEL) dos endpoints considerados efeitos críticos, se aplicável;
  - (iv) aplicação de fatores de ajustamento, levando em conta as incertezas envolvidas

- *Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE)*

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

Determination of a PDE involves (i) hazard identification by reviewing all relevant data, (ii) identification of “critical effects”, (iii) determination of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of the findings that are considered to be critical effects, and (iv) use of several adjustment factors to account for various uncertainties.

# Identificação de efeitos críticos

- EMA:

- Critical effects would include the most sensitive indicator of an adverse effect seen in non-clinical toxicity studies unless there is clear evidence (e.g. from mechanistic studies, pharmacodynamic data etc.) that such findings are not relevant to humans or the target animal.
- A critical effect would also include any clinical therapeutic and adverse effect.
- For all critical effects identified, a NOAEL should be established. The NOAEL is the highest tested dose at which no “critical” effect is observed.
- If the critical effect is observed in several animal studies, the NOAEL occurring at the lowest dose should be used for calculation of the PDE value. If no NOAEL is obtained, the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) may be used. A NOAEL based on clinical pharmacodynamic effects should correspond to the highest dose tested which is considered therapeutically inefficacious.

## Selection of final PDE

If several critical effects have been identified resulting in calculation of more than one PDE value, a decision with respect to the most appropriate PDE to be used for the cleaning validation process should be made with an appropriate justification. Usually, by default the lowest PDE value will be used.

**EMA: European Medicines Agency**



# Opção de efeitos terapêuticos/clínicos como efeitos críticos

## **4.2 Use of clinical data**

The aim of determining a health-based exposure limit is to ensure human safety, and consequently it is considered that good quality human clinical data is highly relevant. Unintended pharmacodynamic effects in patients caused by contaminating active substances may constitute a hazard thus clinical pharmacological data should be considered when identifying the critical effect. Consideration should be given to what extent the active substance in question has been associated with critical adverse effects in the clinical setting.

If the most critical effect identified to determine a health-based exposure limit is based on pharmacological and/or toxicological effects observed in humans rather than animals, the use of the PDE formula may be inappropriate and a substance-specific assessment of the clinical data may be used for this purpose.

## Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE)

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

NOAEL: Nível sem Efeito Adverso Observado;      WA: 50kg para humanos

F1: A factor (values between 2 and 12) to account for extrapolation between species

F2: A factor of 10 to account for variability between individuals

F3: A factor 10 to account for repeat-dose toxicity studies of short duration, i.e., less than 4-weeks

F4: A factor (1-10) that may be applied in cases of severe toxicity, e.g. non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity

F5: A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established. When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.

The use of additional modifying factors to address residual uncertainties not covered by the above factors may be accepted provided they are well supported with literature data and an adequate discussion is provided to support their use e.g. lack of data for reproductive and developmental toxicity (see section 5.4).

# Fatores de ajuste - Detalhado

“Please refer to Appendices 3 of [the ICH Q3C \(R4\)](#) and VICH GL 18 guidelines for further guidance on the choice of adjustment factors F1 and F4. The use and choice of adjustment factors should be justified. A restriction to use of F2 and potentially F5 may be acceptable when deriving a PDE on the basis of human end points. Deviations from the default values for the adjustment factors presented above can be accepted if adequately and scientifically justified.”

The modifying factors are as follows:

F1 = A factor to account for extrapolation between species

F1 = 5 for extrapolation from rats to humans

F1 = 12 for extrapolation from mice to humans

F1 = 2 for extrapolation from dogs to humans

F1 = 2.5 for extrapolation from rabbits to humans

F1 = 3 for extrapolation from monkeys to humans

F1 = 10 for extrapolation from other animals to humans

F1 takes into account the comparative surface area:body weight ratios for the species concerned and for man. Surface area (S) is calculated as:

$$S = kM^{0.67} \quad (2)$$

in which M = body mass, and the constant k has been taken to be 10. The body weights used in the equation are those shown below in *Table A3.1*.

# Fatores de ajuste - Detalhado

F2 = A factor of 10 to account for variability between individuals

A factor of 10 is generally given for all organic solvents, and 10 is used consistently in this guideline.

F3 = A variable factor to account for toxicity studies of short-term exposure

F3 = 1 for studies that last at least one half lifetime (1 year for rodents or rabbits; 7 years for cats, dogs and monkeys).

F3 = 1 for reproductive studies in which the whole period of organogenesis is covered.

F3 = 2 for a 6-month study in rodents, or a 3.5-year study in non-rodents.

F3 = 5 for a 3-month study in rodents, or a 2-year study in non-rodents.

F3 = 10 for studies of a shorter duration.

In all cases, the higher factor has been used for study durations between the time points, e.g., a factor of 2 for a 9-month rodent study.

F4 = A factor that may be applied in cases of severe toxicity, e.g., non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity. In studies of reproductive toxicity, the following factors are used:

F4 = 1 for fetal toxicity associated with maternal toxicity

F4 = 5 for fetal toxicity without maternal toxicity

F4 = 5 for a teratogenic effect with maternal toxicity

F4 = 10 for a teratogenic effect without maternal toxicity

F5 = A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established

## Extrapolação de rotas de administração

- Se o NOAEL ou PDE foi calculado para uma via, e solicita-se outra via específica, fatores de correção PK podem ser aplicados;
- Geralmente pode ser aplicado um fator de correção adicional para consideração de diferenças maiores que 40% de biodisponibilidade;
- Se não há dados de biodisponibilidade, ou caso seja esperado que a biodisponibilidade é menor para nova via de adm (ex: IV para para oral), não é necessário utilizar fator de correção.

# Definindo um NOAEL

- For all critical effects identified, a NOAEL should be established. The NOAEL is the highest tested dose at which no “critical” effect is observed.
- If the critical effect is observed in several animal studies, the NOAEL occurring at the lowest dose should be used for calculation of the PDE value.
- If no NOAEL is obtained, the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) may be used.
- A NOAEL based on clinical pharmacodynamic effects should correspond to the highest dose tested which is considered therapeutically inefficacious.

# Bases de dados

- Pubchem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- ChemIDplus: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>
- ToxInfo: <https://www.toxinfo.io/> (ampla)
- CompTox Dashboard: <https://comptox.epa.gov/dashboard>
- ECHA: <https://echa.europa.eu/pt/information-on-chemicals>
- OECD e-chemportal:  
<https://www.echemportal.org/echemportal/substance-search>
- Actor: <https://actor.epa.gov/actor/searchidentifier.xhtml>

## Bases de datos (cont.)

- Drugbank: <https://www.drugbank.ca/>
- Medline: <https://medlineplus.gov/>
- DrugsFDA: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>



# Artigos científicos e teses

- Science direct: <https://www.sciencedirect.com/>
- PubMed:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=tox+%5Bsubset%5D+AND+metamizole+and+mutagenicity>
- Scielo e outros;
- O uso de artigos pode ser uma excelente alternativa quando as demais buscas não permitem concluir a avaliação do peso das evidências;

## Falhas mais comuns

- Referências não rastreáveis para eventual consulta futura;
- Lacunas não relatadas;
- Uso de efeito não relevante para humanos como efeito crítico;
- Uso de efeito que ocorre em uma via específica (laxativos pela via oral);