**INSTRUÇÃO NORMATIVA – IN Nº 01, DE 21 DE MARÇO DE 2007**

**(Publicada em DOU nº 56, de 22 de março de 2007)**

**(Revogada pela Resolução – RDC nº 48, de 06 de outubro de 2009)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | ~~Cria um novo procedimento de análise para realização de alterações e inclusões de local de fabricação de medicamentos, sem, no entanto, alterar aquele previsto na Resolução Específica N° 893/2003, que determinou a publicação do "Guia para realização e alterações, inclusões, notificação e cancelamento pós-registro de medicamentos".~~ |

~~O~~ **~~Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária~~**~~, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação, de 30 de junho de 2005, do Presidente da República, e o inciso X do art. 13 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto n° 3.029, de 16 de abril de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VIII do art. 16 e no inciso II, § 2o - do art. 55 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria n.º354, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria n° 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais; considerando as definições estabelecidas pela legislação vigente que dispõe sobre o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de medicamento; considerando a necessidade de atualizar os itens 2.6 e 3.11 da Resolução RE n° 893 de 29 de maio de 2003; considerando a Resolução RE N° 321, de 13 de setembro de 2004; considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos; considerando que o registro dos produtos de que trata a Lei n.º 6.360 poderá ser objeto de regulamentação pela ANVISA, visando a desburocratização e a agilidade nos procedimentos, nos termos do art. 41 da Lei n.º 9.782 de 1999; considerando que a atividade da ANVISA deve ser juridicamente condicionada pelos princípios da legalidade, celeridade, finalidade, razoabilidade, impessoalidade, imparcialidade, publicidade, moralidade e economia processual, nos termos do art. 29 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 1999; considerando a necessidade de garantir o abastecimento e a pluralidade de medicamentos no mercado nacional; considerando que a alteração e inclusão de local de fabricação é uma prática do mercado farmacêutico atual, em função do avanço tecnológico, e que pode impactar diretamente no abastecimento do mercado; considerando que a ANVISA pode solicitar esclarecimentos e/ou novos documentos a qualquer momento, bem como verificar os processos durante a inspeção de Boas Práticas de Fabricação; considerando a obrigatoriedade das indústrias farmacêuticas de cumprir com o determinado nas Boas Práticas de Fabricação; considerando que o processo farmacotécnico compreende as etapas de produção de um medicamento desde a sua pesagem até a obtenção da forma farmacêutica; considerando que embalagem consiste em todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar a fim de tornar-se produto terminado nos termos da RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003; considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada que a aprovou em reunião realizada em 6 de março de 2007, resolve:~~

~~Art. 1º Para inclusão de novos procedimentos relativos aos itens 2.6 e 3.11 do Anexo da Resolução-RE nº 893, de 2006 fica instituído o uso dos instrumentos de notificação de alteração de local de fabricação e de notificação de inclusão de local de fabricação quando estas alterações e/ou inclusões mantiverem inalterados o princípio de funcionamento dos equipamentos e o processo farmacotécnico.~~

~~§ 1º A empresa notificante poderá implementar as alterações ou inclusões após 45 dias da data de protocolização da notificação, caso não haja manifestação contrária da ANVISA durante esse período.~~

~~§ 2º Dentro do prazo de análise de 45 dias, não caberá exigência, e sim, a aprovação ou reprovação da notificação.~~

~~§ 3º A não manifestação da ANVISA no prazo de 45 dias não impedirá a continuidade dos procedimentos administrativos de análise. A ANVISA enviará um comunicado formal à empresa.~~

~~§ 4º A alteração e a inclusão são processos distintos e devem ser apresentadas separadamente, acompanhados da documentação pertinente.~~

~~§ 5º A notificação de alteração ou de inclusão de local de fabricação, de que trata o caput deste Artigo, deve ser requerida apresentando os seguintes documentos:~~

~~I - Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~II - Cópia da Licença de Funcionamento e/ou alvará sanitário atualizado, quando cabível;~~

~~III - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;~~

~~IV - Formulários de Petição - FP1 e FP2 devidamente preenchidos;~~

~~V - Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou documento de comprovação das Condições Técnicas Operacionais ou Protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada no prazo máximo de dois anos, ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido da autoridade sanitária competente para fabricante internacional;~~

~~VI - Laudo analítico do primeiro lote do produto fabricado no novo local;~~

~~VII - Cópia do protocolo de notificação do lote piloto, conforme legislação vigente;~~

~~VIII - Descritivo comparativo do equipamento e do processo farmacotécnico adotados no novo local de fabrico e no local de fabrico anterior, conforme anexo I;~~

~~IX - Declaração do detentor do registro, conforme anexo II;~~

~~X - Será exigida a apresentação dos resultados do teste de estabilidade acelerado, conforme a exigência expressa nos itens 2.6.10 e 3.11.10 da Resolução RE n° 893, de 29 de maio de 2003, e Cronograma de execução e protocolo do estudo de estabilidade de longa duração referente a um lote da maior e da menor concentração, quando aplicável, produzido no novo local de fabricação, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;~~

~~XI - Quando a alteração e/ou inclusão for para a mesma zona climática, serão exigidos apenas o cronograma de execução e o protocolo do estudo de estabilidade de longa duração referente a um lote da maior e de menor concentração, quando aplicável, produzido no novo local de fabricação, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;~~

~~XII - Perfil de dissolução comparativo seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, comparando o medicamento produzido no local de fabricação atual ao medicamento produzido no novo local de fabricação;~~

~~§6º Para formas farmacêuticas de liberação imediata, deverá ser apresentada a comprovação da semelhança entre os perfis.~~

~~§7º Para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada o perfil de dissolução deverá ser realizado em pelo menos três meios de dissolução diferentes, representativos da faixa de pH fisiológico (por exemplo, pH 1,2; 4,5 e 6,8).~~

~~§8º Para formas farmacêuticas de liberação retardada, que apresentam revestimento gastroresistente, devem ser apresentados os resultados de dissolução na condição ácida e os perfis comparativos na condição tampão para a formulação proposta e a formulação anterior seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO. A coleta da amostra deve ser adequada, por exemplo, aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos (após o momento em que se coloca o medicamento no tampão) até que seja liberado 80% do fármaco do medicamento ou o platô seja alcançado.~~

~~§9º Nos casos em que a alteração e/ou inclusão de um local de fabricação não se enquadra nos critérios estabelecidos no caput deste artigo, a empresa deve seguir o estabelecido no GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTO PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.~~

~~Art. 2º Fica instituído o uso dos instrumentos de notificação de alteração de local de embalagem primária e de notificação de inclusão de embalagem primária.~~

~~§1º A empresa notificante poderá implementar as alterações ou inclusões após 45 dias da data de protocolização da notificação, caso não haja manifestação contrária da ANVISA durante esse período.~~

~~§ 2º Dentro do prazo de análise de 45 dias, não caberá exigência, e sim, a aprovação ou reprovação da notificação.~~

~~§ 3º A não manifestação da ANVISA no prazo de 45 dias não impedirá a continuidade dos procedimentos administrativos de análise. A ANVISA enviará um comunicado formal à empresa.~~

~~§ 4º A notificação de alteração ou de inclusão de local de embalagem primária, de que trata o caput deste artigo, deve ser requerida apresentando os seguintes documentos:~~

~~I - Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~II - Cópia da Licença de Funcionamento e/ou alvará sanitário atualizado, quando cabível;~~

~~III - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;~~

~~IV - Formulários de Petição - FP1 e FP2 devidamente preenchidos;~~

~~V - Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou documento de comprovação das Condições Técnicas Operacionais ou Protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada no prazo máximo de dois anos, ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido da autoridade sanitária competente para fabricante internacional;~~

~~VI - Serão exigidos o cronograma de execução e o protocolo do estudo de estabilidade de longa duração referente a um lote da maior e de menor concentração, quando aplicável, produzido no novo local de fabricação, conforme o GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS;~~

~~VII - Declaração do detentor do registro, conforme anexo III.~~

~~§5º Caso a alteração e/ou inclusão de local de embalagem primária, envolva a modificação do material de acondicionamento primário, a empresa deverá protocolizar alteração de acondicionamento do medicamento conforme o GUIA PARA REALIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES, INCLUSÕES, NOTIFICAÇÕES E CANCELAMENTO PÓS-REGISTRO DE MEDICAMENTOS.~~

~~§6º A alteração e/ou inclusão de que trata o caput deste artigo não se aplica aos medicamentos estéreis.~~

~~Art. 3º Fica instituído o uso dos instrumentos de notificação de alteração de local de embalagem secundária e de notificação de inclusão de embalagem secundária, podendo a empresa implementar imediatamente após a data de protocolização da notificação.~~

~~Parágrafo único. A notificação de alteração ou de inclusão de local de embalagem secundária, de que trata o caput deste Artigo, deve ser requerida apresentando os seguintes documentos:~~

~~I - Via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;~~

~~II - Cópia da Licença de Funcionamento e/ou alvará sanitário atualizado, quando cabível;~~

~~III - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia;~~

~~IV - Formulários de Petição - FP1 e FP2 devidamente preenchidos;~~

~~V - Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido ou documento de comprovação das Condições Técnicas Operacionais ou Protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção realizada no prazo máximo de dois anos, ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária mais Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido da autoridade sanitária competente para fabricante internacional;~~

~~VI - Declaração de que os novos textos de bula, rótulo e cartucho apresentarão alteração somente na identificação do novo local de embalagem.~~

~~Art. 4º As empresas que não apresentarem os resultados preliminares ou os resultados finais do estudo de estabilidade de longa duração, conforme o cronograma, não terão o registro dos produtos renovados.~~

~~Art. 5º O disposto neste regulamento aplica-se aos medicamentos genéricos, similares, novos e específicos já registrados.~~

~~Art. 6º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data da sua publicação.~~

~~DIRCEU RAPOSO DE MELLO~~

**~~ANEXO I~~**

~~Descritivo do Equipamento e do processo farmacotécnico adotados no novo local de fabricação, comparativo com o mesmo descritivo adotado no local de fabricação anterior.~~

~~Nome comercial do medicamento~~

~~DCB~~

~~Concentração~~

~~Forma Farmacêutica~~

~~Número do Registro~~

~~Detentor do Registro~~

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ~~Informações~~ | ~~Local de Fabricação Anterior~~ | ~~Local de Fabricação Novo~~ |
| ~~Endereço completo (incluindo cidade e país)~~ |  |  |
| ~~Lista de equipamentos (incluindo sua capacidade)~~ |  |  |
| ~~Descrição do Processo Farmacotécnico e do Controle em Processo~~ |  |  |
| ~~Tamanho dos lotes produzidos~~ |  |  |
| ~~Zona Climática~~ |  |  |

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Farmacêutico Responsável (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CRF nº~~

**~~ANEXO II~~**

~~DECLARAÇÃO~~

~~"Os Responsáveis Legal e Técnico da Empresa\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ abaixo assinados declaram, para fins de Notificação de Alteração/Inclusão de Local de Fabricação, que não ocorreu modificação no processo farmacotécnico, princípios de funcionamento dos equipamentos para a fabricação do produto \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ e, ainda, que os textos de bula, rótulo e cartucho apresentarão alteração somente na identificação do novo local de fabricação de acordo com a Legislação vigente, sob pena de incorrerem em infração sanitária, sujeitos às sanções cabíveis de acordo com a Legislação Brasileira que trata do assunto."~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Representante Legal da Empresa (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CPF nº~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Farmacêutico Responsável (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CRF nº~~

**~~ANEXO III~~**

~~DECLARAÇÃO~~

~~"Os Responsáveis Legal e Técnico da Empresa \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ abaixo assinados declaram, para fins de Notificação de Alteração/Inclusão de Local de Embalagem Primária, do produto \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ que os textos de bula, rótulo e cartucho apresentarão alteração somente na identificação do novo local de embalagem de acordo com a Legislação vigente, sob pena de incorrerem em infração sanitária, sujeitos às sanções cabíveis de acordo com a Legislação Brasileira que trata do assunto."~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Representante Legal da Empresa (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CPF nº~~

~~\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_~~

~~Farmacêutico Responsável (OBS: nome completo e assinatura)~~

~~CRF nº~~