

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

MINUTA

INSTRUÇÃO NORMATIVA ANVISA Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

	Dispõe sobre procedimentos e requisitos técnicos específicos relativos à importação, qualificação de fornecedores, realização de ensaios de controle de qualidade, estabilidade, armazenamento e transporte, aplicáveis aos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP destinados à manipulação magistral, e dá outras providências.
--	--

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 n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VII, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, em reunião realizada em 15 de abril de 2026, resolve:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Instrução Normativa estabelece procedimentos e requisitos técnicos específicos relativos a importação, qualificação de fornecedores, realização de ensaios de controle de qualidade, estabilidade, armazenamento e transporte, aplicáveis aos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) agonistas do receptor do Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) e co-agonistas dos receptores GLP-1 e do Polipeptídeo Inibitório Gástrico (GIP) destinados à manipulação magistral, em conformidade com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007.

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas importadoras, às farmácias de manipulação e aos laboratórios responsáveis por ensaios analíticos de insumos farmacêuticos e preparações magistrais, que contenham fármacos agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP.

CAPÍTULO II

DAS IMPORTAÇÕES

Art. 3º Para a importação de IFAs agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP, além dos requisitos previstos na RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008, e na RDC nº 228, de 23 de maio de 2018, ou outras que vierem a substituí-las, devem ser apresentados:

I - Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF/GMP) do fabricante, emitido pela Anvisa;

II - Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem (CBPDA) do importador para IFA, emitido pela Anvisa; e

III - Carta de Adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) ou Certificado de Adequação a Monografia da Farmacopeia Europeia (CEP) para o Insumo Farmacêutico Ativo.

§1º O Certificado de Análise (CoA), previsto na RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008, ou outra que vier a substituí-la, deve conter minimamente informações sobre o método de obtenção do IFA e os ensaios constantes do Anexo III desta Instrução Normativa.

§2º Somente poderão ser importados IFAs cuja CADIFA pertencente ao detentor do Dossiê de IFA (DIFA), de que trata o inciso III, seja devidamente aprovada e publicada no portal da Anvisa.

§3º Nos termos do inciso II do parágrafo único do art. 4º da RDC nº 359, de 27 de março de 2020, esta Instrução Normativa será considerada como o convite público da Diretoria Colegiada necessário para solicitação da CADIFA não associada a registro ou pós-registro de medicamento.

Art. 4º Todas as empresas que exerçam a atividade de importar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir IFAs agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP estão obrigadas a cadastrar junto à Anvisa todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham, conforme as disposições da RDC nº 637, de 24 de março de 2022, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 5º O descumprimento das disposições deste Capítulo, a ausência de documentos ou a incompletude dos ensaios previstos ensejarão indeferimento do pedido de liberação.

CAPÍTULO III

DOS ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 6º Ficam estabelecidos os ensaios de controle de qualidade mínimos, a serem realizados em território nacional, para:

I – preparações magistrais (produto acabado); e

II – Substância Química de Referência Caracterizada (SQC).

§1º Os ensaios, metodologias e especificações constam dos anexos I e II desta Instrução Normativa.

§2º Deverá ser emitido Certificado de Análise por laboratório próprio da farmácia de manipulação ou habilitado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas) nos termos da RDC nº 928, de 25 de setembro de 2024, ou outra que vier a substituí-la.

§3º Os ensaios laboratoriais devem seguir compêndios oficiais aplicáveis à forma farmacêutica, quando aplicável, bem como cumprir integralmente os ensaios descritos nos anexos desta Instrução Normativa.

Art. 7º Para estabelecimento de lote de SQC, exclusivamente, os resultados de identificação por Mapa Peptídico devem ser comparados aos do IFA isolado de medicamento referência registrado.

CAPÍTULO IV

DA ESTABILIDADE, ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE

Art. 8º As atividades de distribuição, armazenagem e transporte de IFAs agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP devem atender às Boas Práticas estabelecidas na RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006, ou outra que vier a substituí-la.

Art. 9º A empresa importadora deve atestar que as condições de transporte e armazenamento do IFA estão em conformidade com as condições apresentadas no Certificado de Análise do fabricante.

Art. 10º A farmácia de manipulação deve justificar o prazo de uso da preparação magistral, bem como suas condições de armazenamento, com base nas disposições da RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, ou outra que vier a substituí-la.

CAPÍTULO V

DA RASTREABILIDADE E GUARDA DE DOCUMENTOS

Art. 11. As importadoras e farmácias de manipulação devem manter relatórios, protocolos e dados brutos referentes aos ensaios de controle de qualidade e liberações de lote do IFA e do produto acabado, pelo prazo mínimo de dois anos após o vencimento.

Art. 12. A farmácia de manipulação deverá manter disponíveis, para fins de fiscalização, os métodos analíticos, os Estudos de Validação das Metodologias Analíticas, ou, quando aplicável, os estudos de Transferência de Metodologias, assegurando:

I – utilização de substâncias químicas de referência devidamente caracterizadas, conforme ensaios exigidos no Anexo II;

II – documentação completa, atualizada e rastreável; e

III – capacidade técnica para reprodução dos ensaios e confirmação dos resultados.

CAPÍTULO VI

DA FARMACOVIGILÂNCIA

Art. 13. As farmácias de manipulação devem estruturar, implementar e manter Sistema de Farmacovigilância, para registrar, avaliar e notificar as suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas relativos aos agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP.

§1º Os eventos adversos de que tratam o caput devem ser notificados à Anvisa, por meio do sistema eletrônico Vigimed, ou outro que vier a substituí-lo, nos seguintes prazos:

I – as suspeitas de eventos adversos graves, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos, contados a partir do primeiro conhecimento do caso; e

II – os eventos adversos graves que resultem em óbito, no prazo máximo de 7 (sete) dias corridos.

§2º As queixas técnicas de que trata o caput devem ser notificadas por meio do sistema eletrônico Notivisa.

§3º As farmácias de manipulação devem manter registros completos, rastreáveis, íntegros e auditáveis de todas as atividades de farmacovigilância realizadas, incluindo notificações, avaliações, comunicações e decisões, devendo tais registros permanecer disponíveis para inspeção pela autoridade sanitária.

CAPÍTULO VII

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 14. Ficam proibidas a manipulação magistral e a importação, para fins de

manipulação, de produtos que contenham insumos farmacêuticos ativos (IFAs) de origem biológica agonistas e co-agonistas dos receptores GLP-1/GIP.

Art. 15. Recurso protocolado contra o ato administrativo que determina medida cautelar, adotada nos termos desta Instrução Normativa ou da RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, ou outra que vier a substituí-la, será recebido, em regra, sem efeito suspensivo, em conformidade com o art. 5º, §1º e art. 32, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Parágrafo único. O recurso administrativo será direcionado à Diretoria Colegiada, em processo específico, para ratificação da decisão prevista no caput.

Art. 16. A partir da data de entrada em vigor desta Instrução Normativa, será concedido prazo de 120 dias para adequação aos requisitos para importação de IFAs agonistas e co-agonistas do receptor GLP-1/GIP, de que tratam o artigo 3º.

§1º Durante o período de transição, a importação deve ser previamente aprovada por meio de petição de liberação, sob código de assunto específico, contendo:

I - ensaios constantes dos anexos IV e V, realizados, em território nacional, por laboratório próprio da empresa importadora ou por laboratório habilitado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas); e

II - CBPF ou o relatório de inspeção, emitido por AREE, conforme anexos I e II da IN nº 292, de 2 de maio de 2024, e suas atualizações.

§3º A documentação apresentada estará sujeita à aprovação técnica e a carga ficará retida em recinto alfandegado até conclusão da análise da petição de liberação do insumo, pela Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS).

§4º A petição de liberação deve ser feita para cada lote do fabricante de IFA que se pretende importar.

§5º A autoridade sanitária em portos, aeroportos e fronteiras, mediante histórico de conformidade sanitária da empresa importadora, poderá adotar regime diferenciado para a importação.

§6º O descumprimento das disposições transitórias ensejará o indeferimento do pedido de liberação, a retenção do produto e as demais medidas sanitárias e aduaneiras cabíveis, sem prejuízo das sanções administrativas aplicáveis.

Art. 17. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de publicação.

ANEXO I

ENSAIOS MÍNIMOS PARA PREPARAÇÕES MAGISTRAIS (LOTES DE PRODUTOS ACABADOS DESTINADOS AOS PACIENTES) CONTENDO AGONISTA/CO-AGONISTA DE GLP1/GIP

Ensaio	Metodologia	Critérios de Aceitação/Referência
Descrição	Teste Organoléptico	De acordo com a descrição junto ao CoA do fabricante.
Identificação	HPLC ou método equivalente em relação a SQC.	Pico da amostra apresenta tempo de retenção semelhante em relação ao SQC (aceita-se desvio compatível com as Boas Práticas Cromatográficas).
Identificação	Mapa Peptídico	Identificação da sequência e conexão entre os aminoácidos coerentes com a estrutura teórica. Os cromatogramas e espectros devem apresentar resolução suficiente para permitir a identificação inequívoca da sequência peptídica teórica, sem margem de erro que possibilite imprecisão a respeito.

pH	Medição de pH	Valor proposto com justificativa técnica
Doseamento	HPLC ou método equivalente em relação ao SQC.	90,0% a 110,0%.
Total de Impurezas, Substâncias Relacionadas e Agregados	HPLC ou método equivalente em relação ao SQC.	Impurezas individuais $\leq 0,5\%$ Impurezas Totais (somatório de todas as formas de impurezas) $\leq 1,0\%$. Valores diferentes requerem identificação e/ou avaliação toxicológica com justificativa técnico-científica.
Contagem de Partículas subvisíveis	Teste de contagem de partículas subvisíveis	Farmacopeia Brasileira
Esterilidade	Teste Esterilidade	Metodologia Geral Farmacopeia. Incluir, na comparação do produto magistral: monitoramento de agregados por técnica adequada, sendo que agregados acima de 0,5% devem ter justificativa toxicológica para aceitação.
Endotoxinas	Teste Endotoxinas	Metodologia Geral Farmacopeia – valor de endotoxinas doseado deve ser justificado para cada posologia/concentração. Incluir, na comparação do produto magistral: monitoramento de agregados por técnica adequada, sendo que agregados acima de 0,5% devem ter justificativa toxicológica para aceitação.

ANEXO II

ENSAIOS MÍNIMOS PARA SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA CARACTERIZADA (SQC) DE AGONISTA/CO-AGONISTA DE GLP-1/GIP

Ensaio	Metodologia	Critérios de Aceitação/Referência
Descrição	Teste Organoléptico	De acordo com a descrição junto ao CoA do fabricante.
Caracterização da Estrutura Primária (incluindo cadeias laterais e grupos estabilizadores, se pertinente)	HRMS	Resultados coerentes com a estrutura proposta e dados de literatura. Dados e HRMS devem apresentar erros de massa ≤ 10 ppm conforme recomendações da USP <1736>.
Caracterização da Estrutura Secundária, se pertinente	Dicroísmo Circular ou método equivalente	Resultados coerentes com a estrutura proposta, dados de literatura e/ou justificativa técnica caso ensaio não seja aplicável
Caracterização da Estrutura Terciária, se pertinente	Dicroísmo Circular ou método equivalente	Resultados coerentes com a estrutura proposta, dados de literatura e/ou justificativa técnica caso ensaio não seja aplicável
Identificação	Mapa Peptídico(em comparação com o produto registrado) Deve ser utilizada resolução suficiente no MS para a diferenciação inequívoca da estrutura peptídica).	Identificação da sequência e conexão entre os aminoácidos coerentes com a estrutura teórica. Os cromatogramas e espectros devem apresentar resolução suficiente para permitir a identificação da sequência peptídica teórica, sem margem de erro que possibilite imprecisão a respeito.

Identificação	FTIR	Atribuições espectrais coerentes com a estrutura teórica da molécula.
Solventes Residuais	TGA/DSC, GC/Fid, GC/MS ou método equivalente	Conforme ICH Q3C. Deve ser feita uma análise dos valores encontrados em laboratório brasileiro com os valores apresentados junto ao CoA do fabricante. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados.
Total de Impurezas, Substâncias Relacionadas e Agregados	HPLC ou método equivalente em relação ao SQC	Impurezas individuais $\leq 0,5\%$. Impurezas Totais (somatório de todas as formas de impurezas) $\leq 1,0\%$. Não se aceita, para a criação de um lote de SQC, valores maiores que os acima descritos. Deve ser feita uma análise dos valores encontrados em laboratório brasileiro com os valores apresentados junto ao CoA do fabricante.
Teor de água	Métodos Gerais Farmacopeia Brasileira	De acordo com a descrição do fabricante do IFA. Deve ser feita uma análise dos valores encontrados em laboratório brasileiro com os valores apresentados junto ao CoA do fabricante. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados.
Teor (%) de aminoácidos	Razão de Aminoácidos por HPLC ou técnica equivalente	Valores de Razão de Peptídeos proporcionais à teórica atribuída a molécula, com margem máxima de 20% de erro. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados. No caso de determinados peptídeos ou porções moleculares que não sejam passíveis de doseamento, estes devem ser passíveis de confirmação de sua presença, como, por exemplo, pela sua simples detecção.

Doseamento ou Teor (%)	HPLC	Deve ser feita uma análise dos valores encontrados em laboratório brasileiro com os valores apresentados junto ao CoA do fabricante. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados.
------------------------	------	--

Obs.: entende-se que desvios significativos entre os valores apresentados junto aos CoA do fabricante e no do laboratório nacional não devem exceder ao desvio detectado em teste de repetibilidade, bem como, a expectativa de recuperação em função da concentração do analito.

ANEXO III

ENSAIOS MÍNIMOS PARA INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA) DE AGONISTA/CO-AGONISTA DE GLP-1/GIP

Ensaio	Metodologia	Critérios de Aceitação/Referência
Descrição	Teste Organoléptico	De acordo com Especificação do Fabricante a descrição do fabricante do IFA.
Solubilidade	Metodologias Gerais	Solúvel em Água
Total de Amino Acidos individuais (%)	Mapa de Peptídeo	Mapa de Peptídeo positivo
Identificação A	FTIR	Atribuição de tramitâncias justificadas
Impurezas/Fragmentos e Agregados	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo (este último aceita-se justificativa de desnecessidade)	Valores Máximos justificáveis pelo fabricante (Impurezas maiores que 0,5% da quantidade nominal da molécula requer identificação e avaliação Toxicológica, podendo ser por racional científico relacionado à sua estrutura base)
Solventes Residuais ou impurezas não peptídicas	HPLC ou CG	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Pureza	HPLC	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Ensaio de Doseamento	HPLC	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Pureza Cromatográfica	HPLC ou método equivalente em relação ao SQC	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor

Teor de água	Métodos Gerais	De acordo com a descrição do fabricante do IFA. Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor Valores devem ser proporcionais ao do CoA do fabricante. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados.
Doseamento ou Teor (%)	HPLC ou método equivalente em relação ao SQC	De acordo com a descrição do fabricante do IFA. Valores devem ser proporcionais ao do CoA do fabricante. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados.
Carga Microbiológica	Métodos Gerais Farmacopeia	Metodologia Geral Farmacopeia. Valores devem ser proporcionais ao do CoA do fabricante. Desvios significativos em relação do CoA do fabricante devem ser investigados.
Endotoxinas	Teste Endotoxinas	Metodologia Geral Farmacopeia. Valores devem ser proporcionais ao do CoA do fabricante.

ANEXO IV

ENSAIOS MÍNIMOS PARA CARACTERIZAÇÃO DE PADRÕES DE ANÁLISES PRIMÁRIAS DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA) DE AGONISTA/CO-AGONISTA DE GLP-1/GIP (PERÍODO DE TRANSIÇÃO)

Ensaio	Metodologia	Crterios de Aceitação/Referência
Descrição	Teste Organoléptico	De acordo com Especificação do Fabricante
Caracterização da Estrutura Primária	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor + valores teóricos
Caracterização da Estrutura Secundária	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor + valores teóricos
Caracterização da Estrutura Terciária (se houver à GLP-1)	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor + valores teóricos
Caracterização da Molécula não estabilizada	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo	Valor do íon molecular + resultado do Mapa de Peptídeo + valores teóricos
Identificação / Caracterização da Molécula estabilizada	FTIR	Atribuição de transmitâncias justificadas
Impurezas / Fragmentos e Agregados	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo (este último aceita-se a justificativa de desnecessidade)	Valores Máximos justificáveis pelo fabricante (Impurezas maiores que 0,5% da quantidade nominal exceto identificação e avaliação toxicológica, podendo ser por racional científico relacionado à sua estrutura base)

Solventes Residuais	CG	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor proporcionais ao IFA
Ensaio de Pureza (peptídeos)	HPLC	Não menos que 98% (ou valor de referência do fabricante, devidamente justificado)
Ensaio de Doseamento	HPLC	Não menos que 99%
Teor de Água	Métodos de Metodologias Gerais	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor

ANEXO V

ENSAIOS MÍNIMOS PARA O INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA) DE AGONISTA/CO-AGONISTA DE GLP-1/GIP (PERÍODO DE TRANSIÇÃO)

Ensaio	Metodologia	Crítérios de Aceitação/Referência
Descrição	Teste Organoléptico	De acordo com Especificação do Fabricante
Solubilidade	Metodologias Gerais	Solúvel em Água
Total de Aminoácidos individuais (%)	Mapa de Peptídeo	Mapa de Peptídeo positivo
Identificação A	FTIR	Atribuição de transmitâncias justificadas
Impurezas / Fragmentos e Agregados	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo (este último aceita-se a justificativa de desnecessidade)	Valores Máximos justificáveis pelo fabricante (Impurezas maiores que 0,5% da quantidade nominal exceto identificação e avaliação toxicológica, podendo ser por racional científico relacionado à sua estrutura base)
Solventes Residuais ou impurezas não peptídicas	HPLC ou CG	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Pureza	HPLC	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Ensaio de Doseamento	HPLC	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Teor de Água	Métodos Gerais	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Carga microbiológica	Métodos Gerais	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor
Endotoxinas	Métodos Gerais	Valores provenientes da Validação de Processo do Fornecedor

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

DIRETOR PRESIDENTE



Documento assinado eletronicamente por **Renata de Lima Soares, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**, em 17/04/2026, às 17:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **4208517** e o código CRC **A8E6DE01**.