

Art. 60. Quando os medicamentos experimentais forem fabricados e embalados em locais diferentes, sob a supervisão de diferentes Responsáveis Técnicos, devem ser revistos na certificação os parâmetros recomendados que sejam aplicáveis a cada um.

Art. 61. Quando permitida, de acordo com as regulamentações locais, a realização da embalagem ou rotulagem no local onde será conduzido o ensaio clínico, ou sob a supervisão de um farmacêutico, ou outro profissional de saúde habilitado pelos regulamentos locais, não requer a certificação do Responsável Técnico.

Parágrafo único. No caso descrito no caput, o patrocinador é responsável por assegurar que a atividade seja adequadamente documentada e realizada de acordo com os princípios das BPF e deve procurar a orientação do Responsável Técnico a este respeito.

#### Seção VIII Da expedição

Art. 62. Medicamentos experimentais devem permanecer sob o controle do patrocinador até o término das etapas abaixo:

I - certificação pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica;

II - liberação após o cumprimento dos requisitos relevantes.

Parágrafo único. Ambas as etapas devem ser registradas e mantidas nos arquivos relevantes pelo patrocinador ou em nome deste.

Art. 63. O patrocinador deve assegurar que os detalhes estabelecidos no Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento e considerados pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica sejam consistentes com o que é aceito de acordo com o andamento do estudo pelas autoridades competentes.

Parágrafo único. Arranjos adequados para atender a este requisito devem ser estabelecidos por meio de um processo de controle de mudanças para o Arquivo de Especificações do Produto e definido em um Acordo Técnico entre a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica e o patrocinador.

Art. 64. A expedição de medicamentos experimentais deve ser conduzida de acordo com as instruções dadas por, ou em nome do, patrocinador na ordem de expedição.

Art. 65. Devem ser disponibilizadas disposições de descodificação para o pessoal responsável antes de os medicamentos experimentais serem transportados para o local onde será conduzido o ensaio clínico.

Art. 66. Um inventário detalhado das remessas feitas pelo fabricante ou importador deve ser mantido.

Parágrafo único. O inventário deve mencionar, particularmente, a identificação dos destinatários.

Art. 67. As transferências de medicamentos experimentais de um local de ensaio para outro devem permanecer como exceção.

§1º Tais transferências devem ser cobertas por procedimentos operacionais padrão.

§2º O histórico do produto fora do controle do fabricante, tais como os registros das condições de conservação e monitoramento, deve ser revisado como parte da avaliação da adequação do produto para transferência, e o parecer da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão Farmacêutica deve ser consultado.

§3º Quando aplicável, o produto pode ser devolvido ao fabricante, ou outro fabricante autorizado para nova rotulagem e certificação pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão Farmacêutica.

§4º Os registros devem ser mantidos e a rastreabilidade total deve ser garantida.

#### Seção IX Das reclamações

Art. 68. As conclusões de qualquer investigação realizada em relação a uma reclamação que possa surgir da qualidade do produto devem ser discutidas entre o fabricante ou importador e o patrocinador, se diferentes.

Art. 69. A investigação deve envolver a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão de Qualidade Farmacêutica e os responsáveis pelo ensaio clínico relacionado, a fim de avaliar qualquer impacto potencial no ensaio, no desenvolvimento do produto e nos participantes do ensaio clínico.

#### Seção X Do recolhimento

Art. 70. Os procedimentos para recolher medicamentos experimentais e documentar o recolhimento devem ser acordados pelo patrocinador, em colaboração com o fabricante ou importador, quando diferentes.

Parágrafo único. O investigador e o monitor precisam entender as respectivas obrigações quanto ao procedimento de recolhimento.

Art. 71. O patrocinador deve assegurar que o fornecedor de qualquer comparador ou outro medicamento a ser usado em um ensaio clínico tenha um sistema para comunicar ao Patrocinador em caso da necessidade de recolhimento de qualquer medicamento fornecido.

#### Seção XI Das devoluções

Art. 72. Os medicamentos experimentais devem ser devolvidos nas condições acordadas e definidas pelo patrocinador, especificadas em procedimentos escritos aprovados.

Art. 73. Os medicamentos experimentais devolvidos devem ser claramente identificados e armazenados em local dedicado e devidamente controlado.

Art. 74. Os registros de inventário dos medicamentos devolvidos devem ser mantidos

#### Seção XII Da destruição

Art. 75. O patrocinador é responsável pela destruição de medicamentos experimentais não utilizados e/ou devolvidos.

Parágrafo único. Os medicamentos experimentais não devem ser destruídos sem autorização prévia por escrito do patrocinador.

Art. 76. As quantidades de medicamentos experimentais entregues, usadas e devolvidas do produto devem ser registradas, reconciliadas e verificadas pelo patrocinador ou seu representante para cada local de ensaio e para cada período de ensaio.

Art. 77. A destruição de medicamentos experimentais não utilizados deve ser realizada para um determinado local de ensaio ou para um determinado período do ensaio, apenas após quaisquer discrepâncias terem sido investigadas e explicadas satisfatoriamente e a reconciliação ter sido aceita.

Art. 78. O registro das operações de destruição deve ser realizado de maneira que todas as operações possam ser contabilizadas.

Parágrafo único. Os registros devem ser mantidos pelo patrocinador.

Art. 79. Quando ocorrer a destruição de medicamentos experimentais, deve ser fornecido ao patrocinador um certificado datado ou um recibo de destruição.

Parágrafo único. Estes documentos devem identificar claramente, ou permitir a rastreabilidade dos lotes e/ou números de pacientes envolvidos e as quantidades reais destruídas.

#### CAPÍTULO IV DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 80. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 81. Esta Instrução Normativa entra em vigor 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias após a data de sua publicação.

WILLIAM DIB  
Diretor-Presidente

#### INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 46, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Hemoderivados.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições 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, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, resolve:

#### CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

##### Seção I

##### Do objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Hemoderivados do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos hemoderivados em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

##### Seção II

##### Da abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos hemoderivados.

§1º Incluem-se no escopo do caput os materiais de partida, tal como o plasma, utilizados na fabricação dos medicamentos hemoderivados.

§2º Incluem-se no escopo os derivados estáveis do plasma humano, tal como a albumina, incorporados em outras categorias de produtos, tais como os dispositivos médicos.

Art. 3º Esta Instrução Normativa dispõe diretrizes também para a importação de materiais de partida utilizados na fabricação de hemoderivados.

Art. 4º Esta Instrução Normativa não se aplica aos hemocomponentes destinados a uso transfusional.

##### Seção III

##### Das definições

Art. 5º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - arquivo mestre do plasma /plasma master file (PMF): documento independente, separado do dossiê de registro. Ele fornece todas as informações relevantes e detalhadas sobre as características do plasma humano total utilizado como material de partida e/ou matéria-prima para a fabricação de frações intermediárias, constituintes dos excipientes e substâncias ativas que fazem parte do plasma, medicamentos derivados ou dispositivos médicos;

II - fracionamento e planta de fracionamento: O fracionamento é o processo de fabricação em uma planta (planta de fracionamento) durante o qual os componentes do plasma são separados/purificados por vários métodos físicos e químicos, tais como, precipitação e cromatografia;

III - hemocomponente: Um constituinte terapêutico do sangue (hemácias, leucócitos, plaquetas e plasma) que pode ser preparado por vários métodos, utilizando a metodologia convencional dos serviços de hemoterapia (por exemplo, centrifugação, filtração, congelamento). O conceito não inclui as células progenitoras hematopoiéticas;

IV - hemoderivados: Medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos preparados com base em hemocomponentes, por meio de um processo de fracionamento industrial realizado por estabelecimentos públicos ou privados;

V - plasma para fracionamento: é a parte líquida do sangue humano remanescente após a separação dos elementos celulares do sangue coletado em um recipiente (bolsa ou garrafa) contendo um anticoagulante, ou separado por filtração contínua ou centrifugação de sangue anticoagulado em um procedimento de aférese. Destina-se à fabricação de medicamentos derivados do plasma, em especial albumina, fatores de coagulação e imunoglobulinas de origem humana e especificados nas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa;

VI - processamento: qualquer etapa na preparação do hemocomponente que é realizada entre a coleta do sangue e a extração de um hemocomponente como, por exemplo, separação dos hemocomponentes. Na presente instrução normativa, o processamento se refere, além disso, às operações realizadas nos serviços de hemoterapia que são específicas ao plasma que será utilizado para fracionamento;

VII - produto sanguíneo: qualquer produto terapêutico derivado do sangue ou plasma humano;

VIII - programa de contrato para fracionamento: contrato de fracionamento em uma planta nacional de um fracionador/fabricante, usando matéria-prima de outros países e fabricando produtos não destinados ao seu mercado doméstico;

IX - sangue: sangue total coletado de um único doador (humano) e processado para transfusão ou para fabricação posterior;

X - serviço de hemoterapia: Qualquer estrutura ou serviço que seja responsável por qualquer aspecto da coleta e testagem de sangue humano e hemocomponentes, qualquer que seja sua finalidade pretendida, e seu correspondente processamento, armazenamento e distribuição quando destinados à transfusão.

#### CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 6º A presente instrução normativa define os requisitos específicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para as atividades de coleta, processamento, armazenamento e transporte de plasma humano utilizado para fracionamento e para a fabricação de hemoderivados.

Parágrafo único. Em princípio, as substâncias ativas utilizadas como material de partida para a produção de hemoderivados devem respeitar os princípios e diretrizes das boas práticas de fabricação.

Art. 7º Os hemoderivados ou medicamentos derivados do sangue ou plasma humano devem cumprir as Diretrizes Gerais de Fabricação de Medicamentos, bem como com seu registro sanitário.

Art. 8º Os hemoderivados são considerados como produtos farmacêuticos biológicos e os materiais de partida incluem insumos biológicos, tais como células ou fluidos de origem humana.

Art. 9º Para os materiais de partida derivados do sangue humano e de plasma obtidos nacionalmente, os requisitos nacionais para os serviços de hemoterapia envolvidos na coleta, preparação e testagem devem ser obedecidos.

Art. 10. A coleta, preparação e testes devem ser realizadas de acordo com um sistema de qualidade apropriado e para os quais os padrões e especificações devem estar definidos.

Art. 11. Os requisitos nacionais e internacionais sobre rastreabilidade, reações adversas graves e notificações de eventos adversos sérios do doador ao receptor devem ser aplicados.

Art. 12. As monografias relevantes das farmacopeias adotadas devem ser observadas.

Art. 13. Os materiais de partida para a fabricação de hemoderivados importados de outros países e destinadas para uso ou distribuição dentro do país devem satisfazer às demais normativas vigentes.

§1º No caso de programas de contratos de fracionamento, os materiais de partida importados de outros países devem obedecer aos requisitos de qualidade e segurança nacionais ou equivalentes para os hemocomponentes.

§2º As atividades realizadas no país devem cumprir integralmente com as BPF.

§3º Deve-se dar atenção às normas e especificações nacionais relativas a um sistema de qualidade para os serviços de hemoterapia, aos requisitos de rastreabilidade e à notificação de reações, evento e incidentes adversos graves, e ainda às diretrizes e recomendações pertinentes da Organização Mundial de Saúde - OMS.

Art. 14. Os requisitos específicos para documentação e outras disposições relativas aos materiais de partida dos hemoderivados devem ser definidos no Arquivo Mestre do Plasma.

#### CAPÍTULO III DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

##### Seção I

##### Do Sistema de Gestão da Qualidade

Art. 15. O gerenciamento da qualidade deve reger todas as etapas, desde a seleção dos doadores no serviço de hemoterapia até a entrega pelo fabricante do produto acabado.

Art. 16. A rastreabilidade de cada doação até a entrega do plasma à planta de fracionamento deve ser assegurada pelo serviço de hemoterapia, por meio de procedimentos precisos de identificação, manutenção de registros e um sistema de rotulagem apropriado de acordo com os requisitos da legislação nacional.

