MINISTÉRIO DA SAÚDE

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DIRETORIA COLEGIADA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 319, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

Regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de radiofármaco.

Ficha Técnica

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em 18 de setembro de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º A presente Instrução Normativa regulamenta a documentação necessária para o protocolo de registro de produto radiofármaco, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 738, de 28 de julho de 2022, e suas atualizações, com relação a documentação administrativa (Anexo I) e documentação técnica de qualidade (Anexo II).

Art. 2º O fabricante do radiofármaco deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido e emitido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado, ou protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF.

§ 1º A ausência do CBPF válido emitido pela Anvisa não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

§ 2º No caso de existir mais de um local de fabricação ou de etapas de produção, todas as empresas envolvidas na cadeia produtiva do medicamento deverão possuir CBPF válido e expedido pela Anvisa, para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado, conforme local ou etapa de sua responsabilidade.

§ 3º No caso de produtos importados, além de possuir protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF, deverá ser apresentada cópia de documento de comprovação de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos, por linha de produção, válido e emitido pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país fabricante.

Art. 3º Conforme documentação listada na seção III do Anexo II desta Instrução Normativa, o prazo de validade do produto deve ser especificado e justificado pelo fabricante, por meio de estudos de estabilidade, antes e após a reconstituição e/ou marcação radioativa do produto, no caso dos componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, levando em conta produtos de degradação radioquímicos e radionuclídicos.

Art. 4º Ficam revogados:

I - a Instrução Normativa - IN nº 80, de 16 de dezembro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 243, de 23 de dezembro de 2020, Seção 1, pág. 130; e

II - o art. 7º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 710, de 1º de julho de 2022, publicada no Diário Oficial da União nº 126, de 6 de julho de 2024, Seção 1, pág. 182.

Art. 5º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXOS

ANEXO I - DOCUMENTAÇÃO ADMINISTRATIVA

Seção I - Relatório Administrativo
1 - Formulários de petição de registro - FP.1 e FP.2, devidamente preenchidos; 2 - Comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária, ou comprovante de isenção, quando for o caso; 3 - Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica, atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia; 4 - Informações adicionais sobre controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível, de acordo com a legislação vigente, quando aplicável;

ANEXO II - Da Documentação Técnica da Qualidade

Seção I - Relatório Técnico
1 - Informações sobre o IFA(s) como segue: 1.1 - Nomenclatura: Denominação Comum Brasileira (DCB); 1.2 - Estrutura: fórmula estrutural, incluindo estereoquímica relativa e absoluta, fórmula molecular, e massa molecular relativa; 1.3 - Propriedades físico-químicas: forma física, relação estequiométrica entre a forma química de apresentação do IFA e seu componente farmacodinamicamente ativo, ponto de fusão, solubilidade, tamanho de partícula e pKa;
1.4 - Nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com o(s) respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA; 1.5 - Descrição do processo de síntese: fluxograma do processo de síntese, incluindo fórmula molecular, estruturas químicas dos materiais de partida, intermediários e respectivas nomenclaturas, solventes, catalisadores, reagentes e o IFA, contemplando a estereoquímica; 1.6 - Elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo estrutural e geométrico, rotação óptica específica,
índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas; 1.7 - Controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e 1.8 - Estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem.
2 - Informações sobre o desenvolvimento da formulação como segue: 2.1 - Resumo sobre o desenvolvimento da formulação, levando em consideração a via de administração e utilização, assim como o sistema de embalagem; 2.2 - Informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado; 2.3 - Documentos com os detalhes de fabricação, caracterização, e controles com referência bibliográfica para suportar os dados de segurança para excipientes usados pela primeira vez em um medicamento ou em uma nova via de administração;
2.4 - Dados e discussão sobre a avaliação de eficácia do(s) sistema(s) conservante(s) utilizado(s) na formulação; e 2.5 - Justificativa no caso de excesso de ativo. 3 - Informações sobre as propriedades farmacológicas do produto como segue: 3.1- Posologia: indicar a faixa de atividade por uso e especificar e se existe diferentes combinações de dose por indicação terapêutica / diagnóstica; 3.2- Meia-vida biológica;
3.3- Biodistribuição; e 3.4- Propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicologia na forma aplicável ao radiofármaco, incluindo o radionuclídeo e a porção não radionuclídica. 4 - Informações sobre o radiofármaco produto acabado, como segue: 4.1- Denominação do produto; 4.2- Forma farmacêutica e apresentação;
4.3- Vias de administração; 4.4- Composição qualitativa: deve ser indicada a origem do radionuclídeo, o tipo de radiação e qualquer composto essencial para a marcação;
4.5- Composição quantitativa (concentração radioativa): a radioatividade deve ser expressa em Becquerel (Bq) e em Curie (Ci) numa dada data; 4.6- Identificação: descrever o decaimento radioativo, a meia vida física e a energia da radiação; 4.7- Medida da radioatividade total: acompanhada da data e da hora em que a medida foi realizada; e 4.8- Condições de armazenamento. 5 - Informações sobre as propriedades radionuclídicas e radioquímicas do radiofármaco produto acabado, como segue:
5.1- Pureza radionuclídica, descrevendo todas as possíveis impurezas radionuclídicas com suas características físicas estabelecidas. Devem ser descritas aqui as alterações nos níveis destas impurezas durante o tempo de vida do produto; 5.2- Pureza radioquímica, descrevendo todas as impurezas que influenciam na pureza radioquímica ou na biodistribuição do produto; 5.3- Atividade específica e concentração radioativa; 5.4- Pureza química, apresentando o possível efeito da radiólise na pureza;
5.5- Pureza enantiomérica; e 5.6- Identidade e atividade específica, quando aplicável. 6 - Especificamente para componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, além dos demais itens listados acima, o proponente deve apresentar: 6.1- Fórmula estrutural com a descrição da estrutura do composto marcado; 6.2- Composição quantitativa (concentração radioativa): especificar a quantidade química da substância ativa;
6.3- Armazenamento, indicando as condições de armazenamento antes e após marcação; 6.4- O teste de pureza radionuclídica do produto marcado pode ser omitido se o teste for realizado no eluato utilizado para a marcação, com a apresentação da devida justificativa; e 6.5- As especificações de qualidade do produto acabado devem incluir testes que comprovem o desempenho dos produtos após marcação. 6.6- Descrição geral da estrutura, operação e recomendações de uso dos sistemas de geração de eluato que sejam compatíveis com o produto a ser marcado. 7 - Especificamente para Radionuclídeos, além dos demais itens o proponente deve apresentar:
7.1- Fórmula estrutural; 7.2- Especificação da fonte (fissão ou não fissão); 7.3- Características de decaimento (meia-vida, tipo, energia e probabilidade de emissão para o mais frequente); 7.4- Informação sobre se o radionuclídeo é livre de carreador, adicionado a um carreador ou não adicionado a um carreador; 7.5- Composição qualitativa: para os geradores, devem ser indicados tanto os radionuclídeos originais, como seus produtos de decaimento; e
7.6- No caso de eluatos de geradores, testes para a atividade específica, radionuclídeos-pai, radionuclídeos-filho e para outras impurezas radionuclídicas e químicas do gerador devem ser apresentados. Também devem ser definidas e apresentadas as especificações para os materiais que acompanham o gerador, para a sua eluição.
Seção II - Relatório de produção e controle de qualidade

1- Fórmula completa com a descrição detalhada de todos os seus componentes de acordo com a Denominação Comum Brasileira - DCB;

2 - Descrição da quantidade de cada substância, expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão;

3 - Funções que as substâncias desempenham na fórmula, descrevendo a influência da radioatividade sobre estas substâncias;

4 - Tamanho mínimo e máximo do lote industrial a ser produzido, definidos e justificados por dados de validação do processo, e tamanho de lote padrão para comercialização. Para radiofármacos prontos para uso e precursores radiofarmacêuticos, a radiotividade total deve ser considerada para definição de tamanho de lote;

5 - Descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos utilizados na fabricação do medicamento com detalhamento do desenho, do princípio de funcionamento e da capacidade máxima individual:

5.1- Descrição detalhada de todas as etapas de produção;

5.1.1- Para os casos de produtos que são liberados antes que todos os resultados dos testes com o produto acabado estejam disponíveis, o filtro utilizado na filtração final deve ser testado para integridade antes da liberação do produto, de acordo com as especificações farmacopeicas;

5.2- Validações das etapas críticas de processo, incluindo a validação da filtração esterilizante, quando aplicável;

5.3- Especificamente para os casos em que se faz necessária a utilização de um gerador de radionuclídeos, deverá ser apresentada uma descrição geral do sistema do gerador, com uma descrição detalhada dos componentes que poderiam ter uma influência na composição do eluato e no procedimento de eluição. Na descrição geral do sistema do gerador devem estar incluídas todas as recomendações para o uso, medidas para evitar o mau funcionamento devido ao uso incorreto e os métodos para a obtenção e manutenção da esterilidade durante a produção;

6 - Metodologias dos controles em processo;

7 - Código ou convenção utilizado pela empresa para identificação do lote de produção e do lote de comercialização, que permitam a sua rastreabilidade;

8 - Controle de qualidade de todas as matérias-primas:

8.1- Descrição pormenorizada das especificações e limites dos parâmetros de análise; e

8.2- Métodos analíticos de controle de qualidade, incluindo identificação e quantificação de todas as matérias-primas e de seus principais contaminantes. Os valores de referência para cada parâmetro devem ser aqueles descritos em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, de acordo com a legislação vigente, acompanhados da respectiva referência. No caso de compêndio

oficial não reconhecido pela Anvisa, apresentar as especificações com os métodos analíticos devidamente validados para a matéria-prima em questão, indicando a fonte bibliográfica de referência para o seu desenvolvimento.

9 - Controle de qualidade do produto terminado:

9.1- Descrição detalhada de todos os métodos analíticos conforme monografia do produto em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa, de acordo com a legislação vigente, ou metodologia interna na ausência de monografia farmacopeica, acompanhados da respectiva referência bibliográfica, validação ou adequabilidade, conforme o caso, realizadas de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 166, de 24 de julho de 2017, e suas atualizações;

9.2- Especificações acompanhadas de referência bibliográfica;

9.3- Gráfico do perfil de dissolução, quando aplicável;

9.4- Excepcionalmente, nos casos onde não é possível obter os resultados de todos os testes antes que o produto final seja liberado, deve ser apresentada justificativa técnica com a descrição de quais testes são realizados antes da liberação do produto para o uso e quais são realizados ou finalizados após a liberação; e

9.5- Resultados de teste relativo ao tamanho das partículas para os radiofármacos em suspensão e/ou para os radiofármacos cujo tamanho das partículas seja característica fundamental ao perfil de distribuição e mecanismo de ação do mesmo.

10 - Pureza das substâncias: Descrição da influência da pureza de qualquer substância utilizada na produção do radiofármaco, em unidades automatizadas ou não, e dos parâmetros deste processo na qualidade da preparação final.

11 - Impurezas:

11.1- Descrição das impurezas potenciais e reais em relação ao efeito direto para o paciente e à possível influência na pureza radioquímica e/ou na biodistribuição do medicamento com prováveis consequências para a obtenção da imagem; e

11.2- Para os casos em que as impurezas não estejam descritas e especificadas nas monografias oficiais, devem ser desenvolvidos e validados os métodos para o controle destas impurezas.

12 - Especificações do material de embalagem primária:

12.1- Descrição da compatibilidade do produto marcado com o recipiente e a tampa da embalagem que o contém, juntamente com a validação, quando aplicável; e

12.2- Descrição dos problemas de compatibilidade entre o produto e os materiais utilizados desde o preparo até a aplicação do medicamento ao paciente, como seringas, agulhas e tampas

utilizadas nos frascos.

13 - Cópia do dossiê de produção e controle de qualidade de um lote industrial.

14 - Especificamente para radionuclídeos e eluato de geradores de radionuclídeos, além dos demais itens o proponente deve apresentar:

14.1- Descrição de todas as etapas da produção, contemplando os equipamentos empregados, relatando a fonte de qualquer material alvo de irradiação e o local no qual a irradiação ocorre.

15- Especificamente para radionuclídeos e radiofármacos prontos para o uso, quando aplicável, além dos demais itens o proponente deve apresentar a descrição completa do processo de produção:

15.1- Isolamento ou fabricação do material radioativo bruto, incluindo a transformação nuclear;

15.2- Transformações que não são de interesse, mas que podem ocorrer sob as condições de irradiação utilizadas devido a impurezas isotópicas presentes no material alvo;

15.3- Condições de irradiação;

15.4- Efeito das variações nas reações nucleares;

15.5- Descrição e validação dos processos de separação; e

15.6- Influência da geometria da câmara do alvo e seu material.

16 - Especificamente para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, além dos demais itens o proponente deve apresentar:

16.1- Procedimentos de marcação detalhados. A adequação do procedimento de marcação proposto deve ser completamente demonstrada, usando os extremos de volume e radioatividade recomendada;

16.2- A especificação do material radioativo necessário à marcação deve ser estabelecida. A especificação deve incluir: conteúdo da radioatividade, volume, pureza e pH;

16.3- Devem ser detalhadas e justificadas as instruções para o preparo final (tempo de reação e qualquer procedimento necessário para o preparo, incluindo diluição antes da administração, quando relevante);

16.4- Descrição de exigências especiais de qualidade para o diluente, quando aplicável; e

16..5- Procedimentos de controle de qualidade que serão aplicados pelo usuário final devem ser justificados durante o desenvolvimento farmacêutico. O método de controle de qualidade indicado pelo fabricante para ser utilizado pelo usuário final deve ter sido previamente validado.

Seção III - Relatório de Estabilidade

1 - No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco o proponente deverá apresentar os resultados do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração para, no mínimo, três lotes, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 318, de 6 de novembro de 2019, e suas atualizações. Devendo ser observadas as seguintes especificidades:

1.1 - Para os radiofármacos prontos para o uso, o estudo deve ser feito com a concentração máxima do produto. O prazo de validade após o tempo de produção deve ser estabelecido. O estabelecimento da validade após calibração também pode ser aceito, uma vez que o período de tempo entre a produção e a calibração é conhecido. A relação entre a data de produção, a data de calibração e a data de uso devem ser estabelecidas. A influência do tempo na especificação do produto (ex: pureza radionuclídica) e na sua eficiência devem ser descritas;

1.2 - Para a submissão do estudo de estabilidade, quando não for possível a realização do estudo de longa duração de 12 (doze) meses e do acelerado de 6 (seis) meses, a frequência do teste deve ser adaptada, de forma que os dados de, no mínimo, 5 (cinco) pontos de teste (incluindo o inicial) sejam apresentados na submissão;

1.3 - Para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, a validade e as condições recomendadas de armazenamento do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente devem ser definidas e justificadas. Devem ser apresentados dados sobre a estabilidade (incluindo a eficiência de marcação e a biodistribuição, quando aplicável) do componente não radioativo (para estimativa da validade), do produto reconstituído e/ou marcado radioativamente utilizando um máximo de conteúdo de radionuclídeos e volume do meio de

reconstituição (para estabelecer o máximo da validade de marcação). Sempre que aplicável, deve ser realizado o teste de degradação forçada do produto;

1.4 - Para os componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo, nos quais seja possível a utilização de mais de um eluato de radionuclídeo (mesmo radionuclídeo, porém fabricantes distintos) ou solução de radionuclídeo, o estudo de estabilidade pós-marcação deve ser realizado com todas as opções possíveis;

1.5 - Para os eluatos provenientes dos geradores de radionuclídeos, devem ser definidas e justificadas a validade e as condições recomendadas de armazenamento dos diferentes materiais que permitem a eluição. Deve ser apresentada a influência do tempo e frequência da eluição na qualidade do eluato;

1.6 - Para os radiofármacos preparados em frascos multidose, a estabilidade seguida da retirada sucessiva de doses, simulando o uso real do produto, deve ser investigada e estabelecida, estando de acordo com o prazo de utilização proposto; e

1.7 - O estudo de estabilidade também deve ser realizado para os precursores radiofarmacêuticos, de forma a comprovar a qualidade da solução nas condições estabelecidas.

Seção IV - Modelos de Bulas e Rótulos

1- No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco, o proponente deverá apresentar modelo de texto de bula para o profissional de saúde e texto de bula para o paciente. Além das exigências mínimas de informação previstas na legislação vigente, os textos de bula dos radiofármacos devem conter:

1.1- Nome do produto e descrição de seu uso;

1.2- Conteúdo dos componentes não radioativos para marcação com componente radioativo;

1.3- Identificação e exigências de qualidade referentes aos materiais de radiomarcação utilizados no preparo do radiofármaco;

1.4- Instruções de preparo do radiofármaco, incluindo a faixa de atividade e o volume, ambos com indicação das exigências de armazenamento para o radiofármaco preparado;

1.5- Alertas e precauções referentes aos componentes e ao radiofármaco preparado, incluindo aspectos relativos à radioproteção;

1.6- Farmacologia e toxicologia na forma aplicável aos radiofármacos, incluindo a via de eliminação e a meia-vida efetiva;

1.7- A posologia recomendada do radiofármaco, especificando a indicação se houver mais de uma combinação de atividade/indicação;

1.8- Precauções a serem tomadas durante a preparação radiofarmacêutica e administração do produto e as precauções especiais para o descarte do recipiente e do radiofármaco não utilizado;

1.9- Procedimentos necessários para a preparação prévia ao exame, no caso de Radiofármacos para uso diagnóstico;

1.10- Indicação dos métodos analíticos e especificações para verificação da pureza radioquímica;

1.11- Para os componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo, deverá constar informação específica listando relação de fabricantes de gerador de radionuclídeos cujos eluatos foram testados e considerados compatíveis com o produto;

1.12- Para os eluatos de geradores e para as soluções de radionuclídeos, informações detalhadas sobre a utilização de tais componentes devem constar na bula do profissional de saúde.

2- No ato do protocolo de pedido de registro de radiofármaco, o proponente deverá apresentar modelo de rótulo de embalagem primária e secundária. Além das exigências mínimas de informação previstas na legislação vigente, os rótulos das embalagens primária e secundária dos radiofármacos devem conter:

2.1 - A radioatividade por dose unitária:

2.1.1- Para gases e líquidos: a quantidade de radioatividade total no recipiente ou a concentração de radioatividade por mililitro numa dada data e, se necessário, a identificação do horário, juntamente com o volume no recipiente;

2.1.2- Para sólidos: a quantidade de radioatividade total numa dada data e, se necessário, a identificação do horário;

2.1.3- Para cápsulas: a radioatividade por cápsula numa dada data e, se necessário, a identificação do horário e o número de cápsulas no recipiente/radioativiodade total do conteúdo da embalagem;

2.2 - Incluir o alerta: USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE, quando aplicável;

2.3- O símbolo internacional de radiação ionizante;

2.4- Descrição completa dos componentes da fórmula.

3- Para os precursores radiofarmacêuticos somente a bula do profissional da saúde é necessária.

PUB D.O.U., 24/09/2024 - Seção 1

Este texto não substitui a Publicação Oficial.