

Nº 197 - DOU – 17/10/2023 - Seção 1 – p.73

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETORIA COLEGIADA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 258, DE 16 DE OUTUBRO DE 2023

Define a Lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 7º, III e IV, aliado ao art. 15, III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 187, VII, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em 13 de outubro de 2023, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica definida a Lista de impurezas qualificadas e seus respectivos limites na forma do Anexo dessa Instrução Normativa - IN, em atendimento aos critérios de qualificação de impurezas descritos no art. 10 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015.

Parágrafo único. Esta Instrução Normativa se aplica a impurezas e produtos de degradação que foram qualificados como metabólitos significativos identificados em estudo em humanos ou animais, conforme disposto no inciso I do art. 10 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015, ou a partir de dados de literatura científica, conforme estabelecido no inciso II do art. 10 da referida Resolução de Diretoria Colegiada.

Art. 2º As impurezas listadas no Anexo desta Instrução Normativa e suas atualizações são consideradas qualificadas em limites iguais ou inferiores aos listados, e estão isentas do protocolo do aditamento específico de qualificação de impurezas e produtos de degradação.

Parágrafo único. No caso de novas evidências que possam alterar as informações ou os limites para as impurezas previstos no Anexo desta Instrução Normativa, a documentação referente à avaliação de segurança deve ser protocolada por meio de código de assunto específico.

Art. 3º Os critérios para inclusão de um composto na lista de impurezas qualificadas são:

- I - Os dados que subsidiam o limite qualificado são de domínio público; e
- II - A segurança da impureza tenha sido avaliada pela Anvisa.

Art. 4º A exclusão da lista ou a revisão do limite considerado qualificado podem ocorrer a qualquer tempo após avaliação da Anvisa, mediante novas evidências que possam questionar a segurança da impureza nos limites publicados.

Parágrafo único. Em caso de exclusão de impureza da lista ou revisão do limite considerado qualificado para valores mais restritivos, será publicada em conjunto com a atualização da lista a determinação de prazo para adequação.

Art. 5º Os limites descritos no Anexo foram definidos considerando os dados disponíveis no contexto da avaliação de segurança da impureza e não configuram aprovação automática de limites de especificação em medicamentos.

Parágrafo único. Para aprovação dos limites de especificação conforme os limites descritos no Anexo, deve-se cumprir o disposto nas normas de registro e mudanças pós-registro vigentes, incluindo a forma de protocolo e implementação prevista para a mudança pós-registro, a apresentação de justificativas para a especificação proposta, a diferenciação de especificações de liberação e estabilidade quando pertinente e a apresentação de dados de validação analítica coerentes com os limites pleiteados.

Art. 6º Esta Instrução Normativa entra em vigor 1º de novembro de 2023.

ANEXO

Fármaco	Impureza	CAS	Via de administração	DMD (mg)	Limite qualificado (%)	Limite qualificado (mg)	Fundamentação
acetato de caspofungina	Impureza B1+B2; Metabólito Mo; L-747969	314080-31-4	Intravenosa	70	10	7	Literatura; Metabólito em humanos e animais
atenolol	Impureza G	56392-14-4	Oral	100	1	1	Literatura; Metabólito em humanos
brometo de rocurônio	Impureza C; 17-desacetil rocurônio	119302-86-2	Intravenosa	720	2,5	18	Literatura; Metabólito em humanos
bussulfano	Ácido metanosulfônico	75-75-2	Parenteral	224	10	22,4	Literatura; Dados de outra agência; Metabólito em humanos
cloridrato de metilfenidato	Composto relacionado A; ácido ritalínico; alpha-phenyl-2 - piperidineacetic acid	19395-41-6	Oral	80	10	8	Literatura; Metabólito em humanos
dicloridrato de meclozina	4-clorobenzofenona; p-chlorobenzophenone; 4-benzoylphenyl chloride	134-85-0	Oral	100	10	10	Literatura; Metabólito em humanos
dipirona	Impureza A; 4-FAA; 4-formilaminoantipirina	1672-58-8	Oral	4000	10	400	Literatura; Metabólito em humanos e animais
dipirona	Impureza B; 4-AA; 4-aminoantipirina	83-07-8	Oral	4000	10	400	Literatura; Metabólito em humanos e animais
dipirona	Impureza C; 4-MAA; 4-metilaminoantipirina; noramidopirina	519-98-2	Oral	4000	10	400	Literatura; Metabólito em humanos e animais
ertapenem sódico	Open ring	1150883-75-2	Intravenosa	1000	10	100	Literatura; Metabólito em humanos
fosaprepitanto dimeglumina	aprepitanto	170729-80-3	Intravenosa	150	2	3	Literatura; Metabólito em humanos
fosfato dissódico de dexametasona	dexametasona	50-02-2	Intravenosa	8	10	0,8	Literatura; Metabólito ativo em humanos
fosfato sódico de prednisolona/ prednisolona	Impureza B; ácido prednieico; 1-ácido cortiônico	37927-29-0	Oral	60	10	6	Literatura; Metabólito em humanos e animais
fosfomicina trometamol	Anel aberto de fosfomicina; fosfomicina open ring; impureza A de	1160525-87-0	Oral	11262000	0,3	33786	Literatura; Metabólito em humanos

	fosfomicina						
hidroxiureia	Ureia	57-13-6	Oral	2000	10	200	Literatura; Metabólito em humanos; composto endógeno
fulvestranto	fulvestranto sulfonafulvestranto 9- sulfona Impureza B	98008- 06-01	Intramuscular	500	8	40	Literatura; Dados de outra agência; Metabólito em humanos
nitazoxanida	tizoxanida	173903- 47-4	Oral	2000	10	200	Literatura; Metabólito em humanos e animais
olmesartana medoxomila	RNH-6270; olmesartana	144689- 24-7	Oral	40	10	4	Metabólito ativo
tigeciclina	tigeciclina epímero	1422262- 97-2	Intravenosa	150	5	7,5	Literatura; Metabólito em humanos e animais