



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

**INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 48, DE 21 DE AGOSTO DE 2019**

**(Publicada no DOU nº 162, de 22 de agosto de 2019)**

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às amostras de referência e de retenção.

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 relacionadas às amostras de referência e de retenção do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos, 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.

Art. 3º Esta Instrução Normativa estabelece os requisitos para a coleta e a guarda de amostras de referência de matérias-primas, materiais de embalagem ou produtos acabados; e de amostras de retenção de produtos acabados.

**Seção III**

**Das definições**

Art. 4º Para efeitos desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - amostra de referência: amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou medicamento na sua embalagem primária que são armazenadas com o propósito de serem analisadas, se necessário, durante o prazo de validade do produto;



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

II - amostra de retenção: amostras de um lote totalmente embalado de um medicamento, com todos seus componentes necessários para a venda ao consumidor, tais como embalagem secundária da apresentação, rotulagem, bulas, gravações dos dados variáveis, que são armazenadas para fins de identificação.

## **CAPÍTULO II**

### **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS**

#### **Seção I**

##### **Da introdução**

Art. 5º Nos casos em que a estabilidade permite, amostras de referência devem ser armazenadas para os intermediários críticos que requeiram análise e liberação, ou para os intermediários que sejam transportados para fora do estabelecimento.

Art. 6º No caso de produtos finalizados, em muitas situações, as amostras de referência e de retenção tem a mesma apresentação e podem ser consideradas intercambiáveis.

Art. 7º É obrigação do fabricante, importador ou do local de liberação do lote manter amostras de referência e/ou retenção para cada lote de produto finalizado e, para o fabricante manter amostras de referência dos lotes de matérias-primas e/ ou intermediários.

Art. 8º Cada local de embalagem deve manter amostras de referência de cada lote dos materiais de embalagem primários e impressos.

Parágrafo único. A disponibilização dos materiais de embalagem impressos como parte constituinte das amostras de referência e/ ou retenção do produto finalizado é aceitável.

Art. 9º As amostras de referência e/ou retenção são um registro do lote do produto finalizado ou das matérias-primas e podem ser acessadas em situações, tais como reclamações relacionadas à concentração, questionamentos relacionados à conformidade com o registro sanitário ou relacionados à embalagem/ rotulagem, ou nos relatórios de farmacovigilância.

Art. 10. Os registros referentes à rastreabilidade de uso e estocagem das amostras devem ser mantidos e estar disponíveis para a revisão das autoridades sanitárias.

#### **Seção II**

##### **Da duração do armazenamento**

Art. 11. As amostras de referência e/ou retenção de cada lote de produto finalizado devem ser mantidas por, pelo menos, um ano após a data de expiração.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Parágrafo único. A amostra de referência deve estar contida na embalagem primária ou em embalagens compostas pelo mesmo material que a embalagem primária onde o produto é comercializado.

Art. 12. As amostras de matérias-primas que não sejam solventes, gases ou água utilizados no processo de fabricação de um medicamento devem ser retidas por, pelo menos, dois anos após a liberação do lote do medicamento.

Parágrafo único. Esse período pode ser reduzido se a estabilidade do material, conforme indicado nas especificações relevantes, for menor.

Art. 13. As amostras dos materiais de embalagem devem ser mantidos durante o período de validade do medicamento em que foram utilizadas.

### **Seção III**

#### **Da quantidade das amostras de referência e retenção**

Art. 14. A amostra de referência deve ser de um tamanho suficiente para permitir a realização, em ocasiões distintas, de dois controles analíticos completos do lote, em conformidade com o registro sanitário do país onde está situado o local de fabricação.

Art. 15. As quantidades devem ser planejadas para que os testes analíticos possam ser executados a partir de embalagens não abertas.

Parágrafo único. Qualquer exceção ao previsto no caput e no § 1º deve ser tecnicamente justificada e aprovada com a autoridade sanitária competente.

Art. 16. As amostras de referência devem ser representativas dos lotes de matérias-primas, produtos intermediários ou produtos finalizados de onde foram coletadas.

Parágrafo único. Amostras adicionais podem ser necessárias para monitorar etapas estressantes de um processo, tais como do início e do fim de um processo.

Art. 17. Quando um lote for embalado em duas ou mais operações distintas de embalagem, pelo menos uma amostra de retenção deve ser retirada de cada operação individual de embalagem.

Parágrafo único. Qualquer exceção a este requisito deve ser justificada tecnicamente e acordada com a autoridade sanitária.

Art. 18. Deve-se assegurar a manutenção de uma capacidade analítica prontamente disponível para realização dos ensaios especificados pelo período de até um ano após a expiração do último lote fabricado.

### **Seção IV**

#### **Das condições de armazenamento**



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 19. As condições de armazenamento devem estar de acordo com o registro sanitário do país onde está situado o local de fabricação.

**Seção V**

**Dos acordos de qualidade**

Art. 20. Nos casos em que o detentor do registro não seja o mesmo estabelecimento responsável pela liberação do lote, a responsabilidade pela coleta e armazenamento das amostras de referência/retenção deve ser definida por meio de um acordo técnico entre as partes.

Parágrafo único. O disposto também se aplica nos casos em que qualquer atividade de fabricação ou de liberação de lotes seja executada por um estabelecimento que não aquele com responsabilidade geral sobre o lote.

Art. 21. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica pela liberação de um lote para venda deve garantir que todas as amostras de referência e retenção pertinentes estejam acessíveis em um prazo razoável de tempo.

Parágrafo único. Quando aplicável, as disposições relativas ao acesso previsto no caput devem ser definidas em contrato.

Art. 22. Nas situações em que mais de um estabelecimento estiver envolvido na fabricação do produto, devem estar disponíveis acordos escritos para o controle da retirada e localização das amostras de referência/retenção.

**Seção VI**

**Das generalidades em relação às amostras de referência**

Art. 23. As amostras de referência possuem finalidade analítica e, por consequência, devem estar convenientemente disponíveis para o laboratório que detem a metodologia validada para seu teste.

§1º Em se tratando das amostras de referência de matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação de medicamentos, o armazenamento deve corresponder ao local de fabricação do medicamento.

§2º Em se tratando de amostras de referência de produtos finalizados, o armazenamento deve corresponder ao local original de fabricação.

**Seção VII**

**Das generalidades em relação às amostras de retenção**

Art. 24. A amostra de retenção deve representar o lote do medicamento tal como este foi distribuído ao consumo para que possa ser analisada com vistas a verificar a conformidade de requisitos não técnicos do registro sanitário ou legislação aplicável.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

Art. 25. As amostras de retenção devem, preferencialmente, ser armazenadas no estabelecimento onde é realizada a liberação dos lotes para a venda.

Parágrafo único. Este local deve dispor de livre acesso às autoridades sanitárias.

Art. 26. Quando mais de um estabelecimento estiver envolvido na cadeia de fabricação, embalagem, análise, importação e liberação final de lotes, a responsabilidade pela coleta e armazenamento de amostras de retenção deve ser definida em contrato entre as partes envolvidas.

### **Seção VIII**

#### **Da gestão das amostras de referência e de retenção no caso do encerramento das atividades de um fabricante**

Art. 27. Caso permaneçam lotes de medicamentos não expirados fabricados por empresa que tenha encerrado suas atividades, o fabricante deve tomar providências para a transferência de amostras de referência e de retenção, e da documentação pertinente de Boas Práticas de Fabricação para um autorizado junto à Anvisa.

Art. 28. O fabricante deve garantir à autoridade competente que as disposições relativas à armazenagem são satisfatórias e que as amostras podem, se necessário, ser prontamente acessadas e analisadas.

§1º Quando existirem situações que evitem o cumprimento do disposto, as providências necessárias podem ser delegadas a outro fabricante.

§2º O detentor do registro do produto é responsável pela delegação e pelo fornecimento de todas as informações necessárias à autoridade sanitária.

Art. 29. O titular do registro sanitário do produto deve, no que tange à adequação das medidas propostas para o armazenamento de amostras de referência e de retenção, consultar a autoridade sanitária de cada país em que qualquer lote dentro da validade tenha sido colocado no mercado.

### **CAPÍTULO III**

#### **DAS DISPOSIÇÕES FINAIS**

Art. 30. Excetuam-se da duração de armazenamento prevista no art. 11, as soluções parenterais de grande volume e os concentrados polieletrólíticos para hemodiálise, os quais devem ser armazenadas por 30 (trinta) dias após o período de validade.

Art. 31. 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. 32. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.



**Ministério da Saúde - MS**  
**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA**

WILLIAM DIB

Diretor-Presidente