

NOTA TÉCNICA Nº 200/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.915871/2025-37

Harmonização de entendimentos e procedimentos para Importação, Manipulação e controle sanitário de IFAs Agonistas GLP-1.

1. Relatório

A presente Nota Técnica foi elaborada para consolidar entendimentos sobre a importação, manipulação e controle sanitário de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) agonistas do receptor GLP-1, em especial semaglutida e tirzepatida.

A demanda surge da necessidade de harmonização regulatória e de esclarecimentos quanto às responsabilidades na cadeia de fornecimento bem como, das condições para suas preparações magistrais.

Isso decorre da sua relevância à saúde pública, sendo observado um considerável aumento do uso destas substâncias, desde 2024, em especial a um aumento na manipulação de tais insumos em preparações magistrais injetáveis, análogas aos fármacos registrados nesta Agência.

Assim, cabe à ANVISA proceder com direcionamento ao mercado, de forma a assegurar a qualidade, a efetividade e rastreabilidade de tais IFAs importados, bem como de qualquer preparação magistral deles derivadas.

Essa necessidade também se sustenta em decorrência de solicitações e manifestações coadunantes, provenientes de diferentes órgãos da administração pública, os quais também apontam os potenciais riscos e irregularidades associadas ao comércio exterior desenfreado e à comercialização e uso de produtos manipulados, demandando uma resposta técnica coordenada por esta Agência.

2. Análise

2.1 Histórico e Contextualização

No Brasil, as importações de bens ou produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - RDC nº 81, de 2008, a qual determina no Capítulo II - Disposições Gerais de Entrada, que somente será autorizada a introdução de bens e artigos sob vigilância sanitária que atendam às exigências sanitárias de que trata a norma e outros regulamentos técnicos, no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela ANVISA; e no Capítulo V - Bens e produtos, restringe que:

CAPÍTULO V - BENS E PRODUTOS, RDC 81/08

5. É vedada a entrada de substâncias farmacêuticos destinados à fabricação de remédios que ainda não tiveram a sua validade terapêutica avaliada pela ANVISA.

5.1. Excetua-se deste item à introdução de amostras com a estrita finalidade de pesquisas, desenvolvimento de formulações e trabalhos médicos e científicos.

Muito embora a restrição esteja relacionada à atividade de fabricação de fármacos, é de competência direta da área de inspeção e fiscalização a destinação para fins de manipulação em farmácias.

Exposto isso, outro importante ponto a ser contextualizado são os art. 1º e 5º da RDC 204, de 14 de novembro de 2006, os quais tratam de importação e comercialização, ou seja, que determinam condições e critérios (estabelecidos no Anexo I da norma) aos estabelecimentos que exercem atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos.

O artigo 1º da RDC supracitada contém explicitamente a determinação de que "todos os estabelecimentos que exerçam as atividades de importar, exportar, distribuir, expedir, armazenar, fracionar e embalar insumos farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, conforme Anexo da presente Resolução".

O artigo 5º da RDC 204/2006, por sua vez, proíbe a importação e comercialização de insumos farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos que não tenham tido sua eficácia terapêutica avaliada pela ANVISA.

Art. 5º Ficam proibidas a importação e comercialização de insumos farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos que ainda não tiverem a sua eficácia terapêutica avaliada pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária. Parágrafo único. Excetuar do disposto no caput deste artigo a utilização com a estrita finalidade de pesquisas e trabalhos médicos e científicos.

Embora, muitas vezes, haja a afirmação de que tal exigência não se aplicaria aos insumos manipulados, a segurança desses insumos deve ser respaldada por informações científicas confiáveis, mesmo que não sejam submetidos ao processo de registro convencional.

Sobre a aplicabilidade das disposições contidas na RDC nº 204/2006 aos insumos destinados à manipulação de medicamentos, a Procuradoria Federal junto à ANVISA ratificou, por meio da Nota nº 00067/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que as disposições da RDC 204, de 2006, aplicam-se tanto aos insumos farmacêuticos destinados à fabricação quanto àqueles destinados à manipulação de medicamentos, sejam nacionais ou importados. O entendimento foi reforçado por meio do Parecer nº 48/2020/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU, que destacou que a dispensa de avaliação de segurança e eficácia dos insumos farmacêuticos ativos para manipulação seria incompatível com a legislação vigente.

Em complementação, a ANVISA, por meio de regulamentações específicas (RDC nº 67/2007 e RDC nº 658/2022), distingue os processos de manipulação e fabricação industrial. Contudo, ambos compartilham a mesma finalidade: garantir a qualidade, eficácia e segurança dos produtos destinados à saúde pública. Assim, a ausência de comprovação científica adequada dos insumos manipulados pode comprometer o controle sanitário e aumentar os riscos à saúde coletiva.

Assim, o entendimento sustentado é de que a atividade de manipulação de um insumo farmacêutico somente pode ocorrer se já houver medicamento registrado junto à ANVISA, que contenha a referida substância em sua formulação. Logo, a permissão da manipulação de IFAs que não foram avaliados por procedimentos de registro de medicamento, expõe a população a tratamentos sem comprovação de eficácia e com riscos desconhecidos. Essa prática é incoerente com os fundamentos que embasam a Lei nº 6.360/1976, que regula a vigilância sanitária de medicamentos e insumos, impedindo a entrada indiscriminada de produtos sem segurança e eficácia reconhecidas.

Nesse contexto, as farmácias de manipulação devem exercer suas atividades sustentadas no artigo 5º da RDC 204/2006. Ocorre que, nos últimos anos, ficou evidenciado o aumento expressivo do uso de formulações manipuladas, estéreis ou não, em procedimentos e clínicas de estéticas, muitas delas prescritas de forma inapropriada por profissionais médicos.

Sendo assim, a ANVISA implementou dois programas ativos de fiscalização, um voltado para as farmácias de manipulação e importadoras de IFAs e outro voltado para as clínicas de estéticas.

No âmbito do programa de inspeção em farmácias de manipulação de estéreis, iniciado em 2023 pela área de fiscalização, foram observadas prescrições contendo insumos farmacêuticos que não passaram pela aprovação da ANVISA, ou em doses muito superiores aos preconizados nos estudos clínicos, ou ainda em associações de eficácia e segurança duvidosas.

Não obstante, desde julho de 2024, a área de fiscalização recebeu inúmeros questionamentos e denúncias sobre a regularidade da importação e manipulação, dos insumos ativos semaglutida e tirzepatida, em especial.

À época, foi verificado e informado, por meio da Nota Técnica nº 74/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3084514), que o produto biológico Ozempic, cujo ativo é insumo farmacêutico ativo (IFA) biológico semaglutida, e o medicamento Monjauro, cujo IFA é a tirzepatida, estavam registrados na ANVISA, com avaliação de eficácia e segurança aprovadas.

Ao se deparar com IFAs com diferentes origens (sintética e biotecnológica), a área entendeu que somente a semaglutida proveniente de tecnologia biológica apresentava segurança e eficácia reconhecida, haja vista o medicamento registrado que a continha. Logo, a semaglutida obtida por meio do processo de síntese, bem como de suas preparações, antes da aprovação do registro do respectivo medicamento, não encontrariam amparo legal.

Complementando a Nota Técnica supracitada, a Nota Técnica nº 92/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3281495), por sua vez, fez uma análise mais detalhada em relação às origens dos insumos ativos semaglutida e tirzepatida, bem como dos produtos registrados junto à ANVISA.

Logo, em consulta ao banco de dados da ANVISA, foram identificados diversos pedidos de registro de novos medicamentos contendo em sua formulação a semaglutida de origem sintética, que é uma versão modificada do hormônio GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) e se difere da molécula de origem biológica devido a modificações na estrutura química (como a adição de ácidos graxos que permitem uma maior ligação à albumina no sangue). Nenhum dos pedidos de registro contendo a molécula de origem sintética teve sua avaliação concluída. Concluiu-se, assim, que, até a aprovação de

medicamentos que contivessem a semaglutida de origem sintética, não seria possível afirmar que esta nova molécula teria sua segurança e eficácia garantida.

No tocante à tirzepatida, comercializada sob o nome Mounjaro®, o registro foi aprovado pela Agência em 25 de setembro de 2023. Foi verificado que a produção da tirzepatida envolve técnicas avançadas de síntese química onde a cadeia peptídica da tirzepatida é construída adicionando-se sequencialmente aminoácidos protegidos. Após a síntese, a molécula é modificada quimicamente para aumentar sua estabilidade e prolongar sua meia-vida no organismo.

Com base na interpretação do Art. 5º da RDC Nº 204/2006, a área concluiu que formulações contendo IFAs como semaglutida e tirzepatida somente poderiam ser manipuladas em farmácias magistrais em caso da existência de registro de medicamentos industrializados que contivessem estes IFAs.

Assim sendo, a importação e comercialização de medicamentos e preparações magistrais contendo a semaglutida de origem sintética não encontraria amparo legal ou mesmo comprovação de segurança e eficácia. Sobre a Tirzepatida, o IFA registrado é obtido por meio de síntese química, e, então, a legislação sanitária permitiria que esta substância fosse disponibilizada por meio de preparações magistrais, desde que atendidos todos os requerimentos estabelecidos pela Resolução RDC 67/2007.

Diante de um cenário com sucessivos questionamentos recebidos das Vigilâncias Sanitárias locais, bem como dos detentores de registros, após a elaboração das Notas Técnicas referenciadas anteriormente, a área focou o programa de fiscalização em empresas caracterizadas como importadoras e manipuladoras de insumos agonistas GLP-1, em especial os IFAs semaglutida, tirzepatida e liraglutida.

Durante ações de fiscalização executadas por Especialistas em Regulação da ANVISA, conjuntamente com órgãos de Vigilância Sanitária Estaduais e Municipais, foram detectadas situações imprecisas ou deliberadas nos momentos de importação de tais insumos, bem como, ausência e/ou inconsistência técnica nos dados de controles da qualidade destas matérias primas, assim como, dos produtos manipulados, que garantam tratar-se de fato dos IFAs mencionados. Dentre os controles de qualidades não realizados destacamos: os testes de caracterização primária, secundária e terciária das moléculas semaglutida e tirzepatida.

Não obstante, tais inconsistências e fragilidades se apresentavam contrárias aos ditames previstos pela RDC nº 204/06 e sua Instrução Normativa nº 62/202, uma vez que, todas

as qualificações de fornecedores verificadas em campo ocorreram sem análises de desafios ou auditorias, propriamente ditas, nos fabricantes de tais fármacos.

Nesse novo contexto, a área se pronunciou, por meio da Nota Técnica nº 111/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3591854), no sentido de que a manipulação magistral de preparações contendo tirzepatida e semaglutida:

- Somente poderia ocorrer sob estrita observância dos requisitos estabelecidos na RDC nº 67/2007, notadamente os do item 5.10 e seus subitens (em caráter excepcional, e considerando o interesse público, é admitido que farmácias realizem a manipulação de preparações magistrais e oficinais mediante justificativa técnica adequada, desde que sejam comprovadamente inexistentes no mercado produtos equivalentes e que a necessidade da manipulação esteja devidamente documentada);

- Depende da comprovação documental da qualidade, pureza e identidade dos IFAs, nos termos da IN nº 62/2020;

- Exige rastreabilidade completa da cadeia de suprimento e análises de controle de qualidade de cada lote;

- Pressupõe que tais substâncias possuam histórico de uso em medicamentos previamente registrados na ANVISA, conforme a RDC nº 204/2006.

A Nota Técnica nº 120/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3602913) reforçou que, conforme determinado na IN nº 62/2020, para a aprovação e manutenção de fornecedores de insumos farmacêuticos ativos destinados à manipulação, é obrigatória a adoção de medidas robustas de qualificação técnica por parte dos importadores. Tais medidas incluem a rastreabilidade documentada da cadeia de suprimento, a avaliação periódica dos riscos à qualidade dos insumos, a realização de auditorias técnicas junto a fabricantes e distribuidores, com escopo e duração suficientes para avaliar as Boas Práticas de Fabricação (BPF), incluindo o risco de contaminação cruzada e o registro formal das não conformidades e respectivas ações corretivas.

Assim, não haveria vedação para a distribuição/importação dos insumos farmacêuticos ativos semaglutida e tizerpatida, desde que a empresa importadora/distribuidora assegurasse, previamente à utilização de qualquer insumo farmacêutico ativo, a qualificação adequada de seus fornecedores, incluindo a rastreabilidade da cadeia de suprimento, a realização de auditorias técnicas periódicas junto aos fabricantes e distribuidores, e a execução de análises de

controle da qualidade dos lotes importados, conforme especificações oficiais ou do fabricante. A inobservância desses requisitos compromete a segurança sanitária dos insumos utilizados e constitui infração às normas vigentes, sendo vedado o uso de IFAs cuja origem, conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e qualidade não tenham sido devidamente demonstradas e documentadas.

É importante destacar que, nesse mesmo contexto da Nota Técnica nº 120/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3602913), a Gerência de Controle Sanitário de Produtos em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GCPAF), emitiu a Nota Técnica nº 91/2025/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (Sei nº 3589532) esclarecendo que, para a regular importação de IFAs destinados a comercialização no Brasil, o que inclui os IFAs destinados à manipulação, o insumo deveria estar cadastrado junto à Agência, conforme dispõe a RDC nº 637, de 2022, e ter tido eficácia terapêutica avaliada pela ANVISA. Para a verificação do cadastro do IFA junto à ANVISA, a área informou que realiza consulta ao banco de dados da Agência. Já quanto à eficácia terapêutica avaliada pela ANVISA, o entendimento adotado era de que somente poderiam ser importados e comercializados os IFAs que têm ou tiveram um medicamento registrado à base da substância, já que durante o processo de registro é avaliada sua eficácia terapêutica. Além disso, os registros cancelados são considerados, desde que não tenham sido cancelados por problemas de segurança ou eficácia. E que ainda não haveria, nas normativas da ANVISA, ressalva quanto à verificação de rotas de síntese do IFA avaliado pela ANVISA ou sua origem, se biológica ou sintética.

Quanto ao art. 5º da RDC nº 204/2006, a GIMED/GGFIS esclareceu, então, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 131/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3670526), o entendimento de que os insumos utilizados em preparações manipuladas deveriam ter histórico de uso em medicamentos previamente registrados na ANVISA. Não obstante, deveriam ser observados: a complexidade analítica necessária para garantir identidade, pureza, potência e estabilidade; a viabilidade técnica da manipulação em ambiente farmacêutico não industrial; a adequação dos insumos ao conceito de preparação magistral, especialmente frente à limitação de recursos laboratoriais e ausência de equivalência farmacotécnica comprovada.

Importa mencionar também que, no contexto da manipulação magistral, é tecnicamente possível — e muitas vezes clinicamente justificável — que os prescritores associem aos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) em questão, como tizepatida ou semaglutida, outros componentes farmacológicos,

com a devida justificativa clínica e respaldo técnico-científico. Essas associações visam atender necessidades terapêuticas específicas de determinados pacientes, como intolerâncias a excipientes presentes em formulações comerciais, ajuste de concentração ou particularidades farmacocinéticas. Nesses casos, a formulação manipulada poderá se caracterizar como distinta da formulação industrial registrada, não apenas do ponto de vista regulatório, mas também sob os aspectos clínico e farmacotécnico, conferindo-lhe caráter individualizado e não substituível pela versão comercial disponível no mercado. Tal diferenciação reforça a necessidade de avaliação criteriosa das prescrições sob a ótica da personalização da terapia, em consonância com os princípios das Boas Práticas de Manipulação definidos na RDC nº 67/2007.

Considerando ainda o cenário de alegações relativas a supostas omissões da ANVISA na fiscalização das farmácias de manipulação, a GIMED/GGFIS recebeu questionamentos relacionados à: importação irregular de IFAs por farmácias de manipulação, em afronta às Leis nº 6.360/1976 e nº 9.782/1999, e à RDC nº 204/2006; publicidade indevida de medicamentos manipulados, em especial semaglutida e tirzepatida, em desconformidade com a RDC nº 96/2008 e a RDC nº 67/2007; venda em larga escala de medicamentos manipulados sem prescrição individualizada, com desvio da função das farmácias magistrais; suposta violação de patentes ao permitir a manipulação de substâncias patenteadas; atuação coordenada entre clínicas e farmácias, gerando mercado paralelo de medicamentos.

A resposta da área, por meio da Nota Técnica nº 192/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3752452) foi no sentido de que:

- Não há omissão institucional da ANVISA no tocante à fiscalização de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e de farmácias de manipulação. O modelo brasileiro de vigilância sanitária é regido pelo princípio da descentralização político-administrativa (Leis nº 8.080/1990 e nº 9.782/1999), cabendo à Agência atuação normativa, coordenadora e fiscalizatória complementar, enquanto a fiscalização rotineira de estabelecimentos é atribuição prioritária das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais.

- A isenção de cadastro de IFAs prevista na RDC nº 637/2022 não implica ausência de controle sanitário. As farmácias não possuem autorização para importar diretamente insumos, devendo adquiri-los de importadoras ou distribuidoras devidamente regularizadas, que permanecem obrigadas ao cadastramento e ao cumprimento das exigências de análise de qualidade previstas na RDC nº 204/2006 e IN nº 62/2020. Tal

arranjo assegura rastreabilidade desde o fabricante até a manipulação, mantendo-se as obrigações de controle de qualidade estabelecidas na RDC nº 67/2007, inclusive seu Anexo IV para preparações estéreis.

- A fiscalização sobre a publicidade e oferta irregular de medicamentos manipulados vem sendo realizada de forma contínua pela CFMED/GIMED/GGFIS, com instauração de processos administrativos sanitários, aplicação de medidas cautelares e divulgação no Diário Oficial da União, além de articulação com as autoridades policiais e demais órgãos de controle.

- A atuação institucional da ANVISA não se estende à análise, fiscalização ou restrição com base em direitos de propriedade industrial, competência que é exclusiva do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Eventuais violações de patentes devem ser objeto de ação direta dos titulares perante o INPI ou o Poder Judiciário.

- Quanto à semaglutida e à tirzepatida, a Agência reconhece tratar-se de princípios ativos de alta complexidade farmacotécnica e risco sanitário elevado quando manipulados, especialmente em formas estéreis injetáveis, sem comprovação de estabilidade, esterilidade e equivalência terapêutica. A manipulação rotineira dessas substâncias em farmácias não se mostra viável do ponto de vista sanitário, sendo objeto de monitoramento e ações fiscalizatórias específicas.

- A ANVISA mantém programas e ações de fiscalização por amostragem e baseadas em risco, direcionadas a farmácias de manipulação e importadoras de IFAs, em regime de suplementação às ações pactuadas com estados e municípios, e encontra-se em processo de revisão normativa dos marcos regulatórios aplicáveis.

No discorrer de toda a política de saúde pública aplicável ao caso, ainda insta destacar o Despacho nº 209/2025 (Processo SEI 25351.915871/2025-37 (Sei nº 3752966), no qual a GPBIO/GGBIO esclareceu que, para IFAs de origem biotecnológica, como a semaglutida, não é possível extrapolar os dados de eficácia e segurança de um fabricante para outro, dada a dependência do processo produtivo às características de segurança e eficácia. Logo, para fins de manipulação, não caberia a aplicação do entendimento explicitado no Art.5º da RDC nº 204/06, qual seja, a existência de registro.

O mesmo Despacho 209/2025, reforça que tais características de segurança e eficácia de IFAs de origem biológica estão intimamente ligadas ao seu Banco de Células de origem, bem como que alterações de fornecedor ou de processo exigem novos estudos de comparabilidade, conforme previsto

nas normas citadas, a saber: RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, RDC nº 669, de 30 de março de 2022 e RDC nº 875, de 28 de maio de 2024.

Dessa forma, evidencia-se que a manipulação de IFAs agonistas GLP-1 demanda rigor no controle de qualidade ao longo de sua cadeia de fornecimento e consumo, com análises laboratoriais em território nacional, devidamente rastreáveis, observando ainda, as Boas Práticas de Manipulação, como preconizado nas normativas aqui citadas.

A consolidação de todos os entendimentos técnicos relatados indica, assim, a necessidade urgente de um fluxo padronizado de importação, controle da qualidade e manipulação, com critérios explícitos para autorizações e/ou desembaraços aduaneiros, aceitações, indicando suas adequabilidades ao uso e fiscalizações.

Assim, diante dos inúmeros entendimentos citados, bem como da carência de uma referência ou monografia específica a tais IFAs, há que se propor uma orientação ao mercado nacional. De forma similar a autoridades regulatórias reconhecidas, como FDA e EMA, propõe-se a adoção de um procedimento aplicável e exequível às empresas importadoras/distribuidoras e manipuladoras de IFAs agonistas GLP-1, abordando os parâmetros mínimos de qualidade monográfica, quer para os fármacos, quer para as preparações magistrais decorrentes, reforçando ainda a impossibilidade de pensamento similar às moléculas derivadas de produções biotecnológicas, dadas suas características inerentemente derivadas das suas células de origem.

2.2 Informe para a Importação de IFAs agonistas GLP-1 aplicável a importadores/distribuidores

Considerando os posicionamentos atuais encaminhados por meio das Notas Técnicas nº 131/2025 e nº 120/2025, aqui citadas, bem como, os apontamentos recebidos das áreas GPBIO/GGBIO, como dado pelo DESPACHO Nº 209/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei nº 3752966) e GCPAF/GGPAF, Despacho nº 699/2025/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (Sei nº 3763754), os quais corroboram os riscos associados à importação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), como semaglutida e tirzepatida, assim como, a necessidade de harmonização do tema e esclarecimento à população, propõe-se a adoção de um procedimento padronizado e robusto para regular e garantir a rastreabilidade, qualidade e segurança desses IFAs, assim como, das preparações magistrais decorrentes, com aprovação pela Diretoria Colegiada da ANVISA, sem prejuízo ao andamento dos

demais processos regulatórios em curso.

2.2.1. Proposta de Procedimento

2.2.1.1 Propõe-se o seguinte fluxo para importação de IFAs agonistas GLP-1:

- Direcionamento obrigatório das importações ao “Canal Amarelo” de fiscalização aduaneira, para os insumos farmacêuticos ativos liraglutida (CAS 204656-20-2), semaglutida (910463-68-2) e tirzepatida (CAS 2023788-19-2), citando especificamente os NCMs 2937.19.90 e 2933.59.99;

- Deferimento sob Termo de Guarda e Responsabilidade ao destinatário, para a devida amostragem necessária aos testes realizados em território nacional;

- Exigência de apresentação de Certificado de Análise, emitido por laboratório próprio ou terceirizado (desde que reconhecido pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas)), com base em compêndios oficiais, especificações do fabricante e dos testes mínimos descritos no Anexo I deste documento;

- Apresentação obrigatória do CoA do fabricante, com rastreabilidade do emissor validada com a Licença de Importação;

- Submissão dos laudos laboratoriais ao SEI para análise pela GIMED/GGFIS antes da liberação definitiva;

- Criação de filtros automáticos de risco com base em NCM, CAS, bem como, possivelmente CNPJ de importadores frequentes destes IFAs.

- Estudos de Validação de Metodologias analíticas ou de suas transferências, utilizando de padrões de análises primários devidamente caracterizados, de acordo com testes descritos no Anexo I deste documento. Tal requisitos deverá estar disponíveis na importadora, para fins de fiscalização, não sendo necessário aprovação prévia da ANVISA.

- O importador/distribuidor deve apresentar evidência de qualificação do fabricante do IFA, por auditoria presencial, para a verificação do cumprimento das normas de Boas Práticas de Fabricação e/ou de Fracionamento e Distribuição de IFAs.

2.3. Do Entendimento Técnico referente às Farmácias Magistrais:

As manipulações magistrais utilizando os IFAs agonistas GLP-1, tais como, semaglutida, tirzepatida e liraglutida

devem observar os seguintes critérios técnicos:

- Somente poderá ser realizada mediante comprovação da inexistência de produtos equivalentes no mercado, nos termos do item 5.10 da RDC nº 67/2007, observando sempre, a impossibilidade de atrelar mesmas características de eficácia e segurança de IFAs derivados biológicos à sua referência medicamentosa registrada pela ANVISA;

- As moléculas referentes aos IFAs devem ter histórico de uso em medicamentos registrados na ANVISA (conforme previsto na RDC nº 204/2006), sendo que, para IFAs de origem biotecnológica, como a semaglutida, não é possível extrapolar os dados de eficácia e segurança de um fabricante para outro para fins de manipulação.

2.3.1 Testes de controle da qualidade mínimos para preparações magistrais (Farmácias de Manipulação) contendo IFAs agonistas GLP-1:

- Exigência de execução de testes de controle de qualidade e emissão de Certificado de Análise, emitido por laboratório próprio ou terceirizado (desde que reconhecido pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas)), com base em compêndios oficiais, pertinentes à forma farmacêutica pesquisada, bem como, com testes mínimos descritos no Anexo I, para cada lote ou partida;

- Estudos de Validação de Metodologias analíticas ou de suas transferências, utilizando de padrões de análises primários devidamente caracterizados, de acordo com testes descritos no Anexo I deste documento.

Os requisitos descritos acima deverão estar disponíveis na farmácia de manipulação, para fins de fiscalização, não sendo necessário aprovação prévia da ANVISA.

3. Conclusão

Diante do cenário exposto, torna-se necessária a harmonização do entendimento acerca das atividades de importação e manipulação de preparações magistrais à base de IFAs agonistas do GLP-1, bem como a adoção de mecanismos de controle sanitário adicionais, visando a garantia da qualidade desses produtos e a promoção e proteção da saúde da população.

Considerando as divergências entre as Nota Técnica nº 74/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3084514), Nota Técnica nº 92/2024/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº

3281495) e a Nota Técnica nº 120/2025/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei nº 3602913), no que se refere a possibilidade de importação dos IFAs de análogos de GLP-1 para fins de manipulação de preparações magistrais e considerando ainda as manifestações das áreas técnicas realizadas por meio dos DESPACHO Nº 209/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei nº 3752966) e do Despacho nº 699/2025/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (Sei nº 3763754), esta GGFIS sugere encaminhar à Diretoria Colegiada da ANVISA, para fins de harmonização de entendimento, as seguintes propostas:

- 1) - A importação para fins de manipulação magistral de IFAs agonistas do GLP-1 obtidos por procedimento biotecnológico, é permitida apenas àqueles oriundos de fabricantes que tiveram o IFA especificamente analisado quando do registro do produto na Anvisa, considerando o entendimento exposto no DESPACHO Nº 209/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (Sei nº 3752966);
- 2) - Permanece permitida a importação para fins de manipulação magistral de IFAs agonistas do GLP-1 obtidos por procedimento sintético, desde que exista produto registrado na Anvisa contendo a referida molécula, independente de análise específica em processo de registro do fabricante do IFA.
- 3) - Diante de todos os achados nas ações de fiscalização realizadas pela GGFIS, propõe-se a adoção do procedimento do fluxo para importação de IFAs agonistas GLP-1, estabelecido no item 2.2.1 desta Nota Técnica, como mecanismo de reforçar o controle e monitoramento sanitário da qualidade dos IFAs agonistas GLP-1, com o intuito de promover e proteger a saúde pública, visando o uso seguro das preparações magistrais à base de agonistas GLP-1. Esse fluxo deverá ser formalmente divulgado ao setor produtivo e implantado com apoio conjunto entre GIMED/GGFIS, GCPAF/GGPAF e demais áreas técnicas envolvidas.
- 4) - Considerando a complexidade e as especificidades técnicas das moléculas peptídicas, estabelecer os testes mínimos de controle de qualidade a serem realizados nos IFAs agonistas de GLP-1 pelas empresas importadoras, nas preparações magistrais manipuladas pelas farmácias e na caracterização dos

padrões primários de análise dos IFAs agonistas de GLP-1, conforme estabelecido no Anexo I dessa Nota Técnica.

5) - O entendimento exposto nessa Nota Técnica, quanto a possibilidade de manipulação de preparações magistrais de IFAs agonistas do GLP-1, prevalece sobre qualquer outro expresso em Notas Técnicas anteriores.

6) - As empresas importadoras e distribuidoras, assim como as farmácias de manipulação de preparações estéreis, devem observar e cumprir, rigorosamente, todas as demais disposições pertinentes ao tema, como por exemplo a RDC nº 67/2007 e a IN nº 62/2020.

Anexo I - Ensaio de Controle da Qualidade para Padrões Analíticos, Fármacos e Preparações Magistrais contendo IFAs Agonistas GLP-1.

Nota: Tais fármacos se referem a peptídeos não se aplicando as normas ICH referentes a impurezas.

Testes mínimos aplicáveis às preparações magistrais contendo IFAs agonistas GLP-1:

Teste	Metodologia	Resultado
Identificação A	HPLC ou UV ou outro método equivalente em comparação à padrão SR	Positivo
Identificação B	Mapa de Peptídeo	Positivo
pH	Medição de pH	Valor determinado por validação do procedimento de manipulação
Doseamento	HPLC ou UV ou outro método equivalente em comparação à padrão SR	90 a 110%
Total de Impurezas/Substâncias Relacionadas/Agregados	HPLC, UV ou outro método equivalente em comparação à padrão de referência	Valor determinado por validação do procedimento de manipulação
Esterilidade	Teste de Esterilidade da FB	Metodologia Geral da FB
Endotoxinas	Teste de Endotoxinas	Metodologia Geral da FB

Testes mínimos para caracterização de **Padrões de Análises** primários dos IFAs agonistas GLP-1:

Teste	Metodologia	Resultado
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 estabilizada	MS ou LC-MS + Mapa de Peptídeo	Valor do íon molecular + resultado de Mapa de Peptídeo + valores teóricos
Identificação/Caracterização da Molécula estabilizada	FTIR	Atribuição de tramitâncias justificadas
Impurezas/Fragmentos 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	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

Testes mínimos para aplicáveis aos **IFAs** agonistas GLP-1

Teste	Metodologia	Resultado
Descrição	Teste Organoléptico	De acordo com Especificação do Fabricante
Solubilidade	Metodologias Gerais	Solúvel em Água
Total de Amino Ácidos individuais (%)	Mapa de Peptídeo	Mapa de Peptídeo positivo
Identificação A	FTIR	Atribuição de tramitâncias justificadas
Impurezas/Fragmentos 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)

	último aceita-se justificativa de desnecessidade	quantidade nominal da molécula de requerimento 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

Documento assinado eletronicamente por **Diana de Souza Garcia Nunes, Gerente de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos Substituto(a)**, em 21/08/2025, às 17:06, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Aurelio Miranda de Araujo, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**, em 21/08/2025, às 17:08, 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 **3775484** e o código CRC **02810A09**.

Referência: Processo nº 25351.915871/2025-37

SEI nº 3775484