

Ministério
da Saúde

Institucional ▼

Órgãos do Governo

Acesso à Informação

Legislação

Acessibilidade

Participe

Atalhos gov.br

Entrar com gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

 > [Assuntos](#) > [Notícias](#) > [2025](#) > [Peticionamento de AFE para gases medicinais estará disponível no sistema Solicita](#)

ALTERAÇÃO

Peticionamento de AFE para gases medicinais estará disponível no sistema Solicita



Nova função será implementada no próximo dia 1º de dezembro.

Publicado em 24/11/2025 11h59

Compartilhe:

A partir da próxima segunda-feira (1º/12), o sistema Solicita permitirá o peticionamento de Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) para gases medicinais, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 887/2024. A norma exige que essa classe seja registrada separadamente da categoria de medicamentos e o sistema passará a oferecer uma opção específica para isso.

Prazos e funcionamento do sistema

- Entre os próximos dias 25 e 28/11 (terça a sexta-feira), o sistema passará por adequações para permitir o novo petitionamento.
- Durante esse período, as empresas poderão continuar a peticionar normalmente.
- O petitionamento para gases medicinais estará disponível a partir de 1º/12/2025.

Quando a AFE passa a ser obrigatória?

A obrigatoriedade de AFE para importar, exportar, distribuir, armazenar, transportar e dispensar gases medicinais começa em 12 de julho de 2026, data de vigência da RDC 887/2024.

Atividade de dispensação de gases medicinais

A dispensação de gases medicinais está vinculada à AFE de farmácia. Essa atividade deve ser incluída no pedido de concessão (para novas empresas) ou solicitada via ampliação de atividades (caso a empresa já possua AFE de farmácia ativa).

Atividades de importar, exportar, distribuir, armazenar, transportar gases medicinais



- Empresas que já possuem AFE de medicamentos devem solicitar ampliação de classe ou ampliação de atividade para incluir gases medicinais. O petitionamento dependerá do tipo de alteração desejada na AFE.
- Empresas que ainda não possuem AFE de medicamentos devem solicitar a concessão de AFE na categoria de medicamentos.

Códigos de petitionamento

As tabelas de concessão e ampliação continuam com os códigos informados originalmente.

Veja abaixo a tabela com os códigos de assunto:

Concessão:

Código de assunto	Descrição do assunto
-------------------	----------------------

702	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - DISTRIBUIR (SOMENTE MATRIZ)
701	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - TRANSPORTAR (SOMENTE MATRIZ)
7216	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - ARMAZENAR (SOMENTE MATRIZ)
7087	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - EXPORTAR (SOMENTE MATRIZ)
703	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTAR (SOMENTE MATRIZ)
70189	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS - FABRICAR GASES MEDICINAIS (SOMENTE MATRIZ)
70196	AFE - CONCESSÃO - MEDICAMENTOS - ENVASAR GASES MEDICINAIS (SOMENTE MATRIZ)
733	AFE - CONCESSÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS



Ampliação:

Código de assunto

Descrição do assunto

70792	AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES
70795	AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - AMPLIAÇÃO DE CLASSES
7111	AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADES

Categoria

Saúde e Vigilância Sanitária

Tags: [gases medicinais](#) [autorização de funcionamento de empresa](#) [AFE](#) [peticionamento](#) [sistema solicita](#)



Compartilhe:



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 31/03/2022 | Edição: 62 | Seção: 1 | Página: 320

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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 VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de adotar as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

Seção III

Definições

Art. 3º Para fins desta Resolução e das instruções normativas vinculadas a ela, aplicam-se as seguintes definições:

I - acordo técnico: documento que define responsabilidades, atribuições, direitos e deveres de/entre contratante e contratado em relação às atividades terceirizadas;

II - ação corretiva: medidas adotadas que remetem à uma contenção reativa, para tratar e eliminar a causa raiz de desvio ou não conformidade já ocorrida;

III - ação preventiva: medidas adotadas, que remetem à mitigação proativa de riscos, para se evitar a ocorrência de um desvio ou não conformidade, buscando, em última instância, eliminar suas causas;

IV - antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais salas, com a finalidade de controlar o fluxo de ar entre essas salas quando precisam ser adentradas, projetado de forma a ser utilizado para pessoas, materiais ou equipamentos;

V - área limpa: área com controle ambiental definido de contaminação particulada e microbiana, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro da área;

VI - arquivo mestre da planta: documento que descreve as atividades relacionadas às boas práticas de fabricação do fabricante;

VII - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição, ou valores representados por uma medida materializada, e os valores correspondentes conhecidos de um padrão de referência;

VIII - certificado de análise: documento que fornece um resumo dos resultados dos testes em amostras de produtos ou de materiais juntamente com a avaliação de sua conformidade com a especificação declarada, podendo, alternativamente, basear-se, em todo ou em parte, na avaliação de dados em tempo real (resumos e relatórios de exceção) da tecnologia analítica de processo lote-relacionada, parâmetros ou métricas, conforme a autorização de comercialização/registro do produto;

IX - contaminação: introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem, armazenamento ou transporte;

X - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem e armazenamento;

XI - contenção: ação de confinar um agente biológico ou outra substância dentro de um espaço definido;

XII - controle em processo: verificações realizadas durante a produção para monitorar e ajustar o processo, ambiente e equipamentos para garantir que o produto esteja em conformidade com sua especificação;

XIII - data de validade de matéria-prima/insumo: data definida pelo fabricante de tais materiais, a qual estabelece o tempo (com base em estudos de estabilidade específicos) durante o qual os materiais em comento permanecem dentro das especificações de prazo de validade estabelecidas (caracterizado como o período de vida útil), se armazenados sob condições definidas e após o qual não devem ser usados;

XIV - data de validade de produto: data estabelecida nas embalagens de medicamentos, usualmente em rótulos, até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenados corretamente, estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação;

XV - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante da matéria-prima/insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante da matéria-prima/insumo, mantendo as condições de armazenamento preestabelecidas, e sendo somente aplicável quando o prazo de validade não for estabelecido pelo fabricante da matéria-prima/insumo;

XVI - desvio: não cumprimento de requisitos determinados pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos;

XVII - devolução: envio de medicamentos ao fabricante, que poderão ou não apresentar um defeito de qualidade, após suas expedições por aquele;

XVIII - embalagem: todas as operações, incluindo envase e rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar para se tornar um produto acabado;

XIX - especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos aos quais produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender, servindo de base para a avaliação da qualidade;

XX - esterilidade: é a ausência de organismos vivos, sendo estabelecidas as condições dos testes de esterilidade pela Farmacopeia Brasileira ou outra oficialmente reconhecida pela Anvisa;

XXI - fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, armazenamento, expedição de produtos acabados e os controles relacionados;

XXII - fabricante: detentor de autorização para a fabricação de medicamentos, de acordo com o regramento sanitário do país em que se localiza;

XXIII - fórmulas (de fabricação, de processamento, de embalagem) e instruções (de testes): documentos que fornecem detalhes de todas as matérias-primas, equipamentos e sistemas computadorizados a serem utilizados e especificam todas as instruções dos processos (de embalagem, de amostragens) e de testes;

XXIV - instruções de processos: documentos que especificam, de forma detalhada, ainda que com uma linguagem simples, como realizar uma das etapas dos processos, visando facilitar a execução das tarefas de rotina (do ponto de vista técnico-operacional) pelos operadores e analistas, diferentemente dos procedimentos, que geralmente abrigam informações e diretrizes mais detalhadas acerca do gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica;

XXV - insumo farmacêutico ativo atípico: excipiente, insumo da indústria alimentícia ou cosmética utilizado na indústria farmacêutica como insumo farmacêutico ativo;

XXVI - limite de ação: critério estabelecido, exigindo acompanhamento imediato e ação corretiva se excedido;

XXVII - limite de alerta: critérios estabelecidos que dão o alerta antecipado do desvio potencial de condições normais que não são necessariamente motivos para uma ação corretiva definitiva, mas que requerem ações de acompanhamento;

XXVIII - lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade, podendo ser necessária, para completar determinados estágios de fabricação, a divisão de um lote em vários sublotes, que depois são reunidos para formar um lote final homogêneo, e, no caso da fabricação contínua, correspondendo a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida;

XXIX - material de embalagem: qualquer material empregado na embalagem de medicamentos, excluindo qualquer embalagem externa usada para transporte ou embarque, sendo classificado como primário ou secundário, de acordo com o grau de contato com o produto;

XXX - matéria-prima: qualquer substância utilizada na produção de medicamentos, excluindo os materiais de embalagem;

XXXI - medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

XXXII - não conformidade: o não atendimento de um requisito preestabelecido, que pode variar entre fatores externos e internos, e relacionar-se, por exemplo, com procedimentos, normas, legislações, instalações, equipamentos, sistemas, processos, produtos, fornecedores, materiais, serviços, método, entre outros;

XXXIII - número do lote: combinação distintiva de números e/ou letras que identifica especificamente um lote;

XXXIV - patrocinador: pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar ou financiar um estudo clínico;

XXXV - procedimento: descrição das operações a serem realizadas, das precauções a serem tomadas e das medidas a serem aplicadas, direta ou indiretamente relacionadas com a fabricação de um medicamento;

XXXVI - produção: todas as operações envolvidas na preparação de um medicamento, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem, até a sua conclusão como um produto acabado;

XXXVII - produto acabado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

XXXVIII - produto a granel: qualquer produto que tenha completado todos os estágios de processamento até, mas não incluindo, a embalagem primária, sendo os produtos estéreis em sua embalagem primária considerados produto a granel;

XXXIX - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel;

XL - protocolo: documento que fornece instruções de como executar e registrar certas operações discretas;

XLI - qualificação: ação de provar que quaisquer instalações, equipamentos, utilidades e sistemas funcionam corretamente e realmente levam aos resultados esperados;

XLII - quarentena: estado das matérias-primas ou do material de embalagem, produtos intermediários, a granel ou acabados, separados fisicamente, não necessariamente em ambientes distintos, ou por outros meios eficazes, enquanto se aguarda uma decisão sobre a sua liberação ou recusa;

XLIII - reanálise: análise realizada em matéria-prima/insumo, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do prazo de validade;

XLIV - reconciliação: comparação, considerando a variação normal, entre a quantidade teórica e real de produto ou materiais produzidos ou utilizados;

XLV - recuperação: introdução de todos ou parte dos lotes anteriores de qualidade exigida em outro lote em um estágio definido de fabricação;

XLVI - registro: documento que fornece evidências das ações adotadas para demonstrar a conformidade com as instruções - por exemplo, atividades, eventos, investigações e, no caso de lotes fabricados, um histórico de cada lote do produto, incluindo sua distribuição -, incluindo os dados brutos utilizados para gerar outros registros, sendo considerados como dados brutos todos os dados sobre os quais as decisões da qualidade são baseadas;

XLVII - relatório: documentação que registra a condução de exercícios, de projetos e de investigações específicas, juntamente com os resultados, conclusões e recomendações;

XLVIII - reprocesso: operação de todo ou parte de um lote de produto, de qualidade inaceitável, a partir de um estágio de produção definido, para que sua qualidade possa ser aceita após a realização de uma ou mais operações adicionais;

XLIX - Responsável Técnico: profissional reconhecido pela autoridade regulatória nacional que tem a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

L - rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem;

LI - simulação do processo asséptico: método de avaliação de um processo asséptico por intermédio de um meio de crescimento microbiano, considerando enchimento de meios como sinônimos, por exemplo, de enchimentos de produtos simulados, testes do meio, testes de enchimento, entre outros;

LII - sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA): processo de trabalho, no qual podem ser utilizadas diversas ferramentas, tanto de gestão da qualidade, quanto do gerenciamento de risco, que se aplica à identificação; à avaliação e à investigação de eventos (desvios, não conformidades, etc.) passados; à definição do plano de ação; à implementação das ações definidas no plano de ação e, por último, à verificação da efetividade das ações (corretivas e preventivas) implementadas, ou para cessar a causa raiz de eventos passados (desvios, não conformidades, etc.), evitando-se reincidências, ou para prevenir a ocorrência de eventos futuros (desvios, não conformidades, etc.); e se referindo a um componente do sistema da qualidade que, conduzido de maneira consistente e eficaz pela empresa, tem o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do Sistema da Qualidade Farmacêutica;

LIII - sistema informatizado: sistema que inclui a entrada de dados, o processamento eletrônico e a saída de informações a serem utilizadas para relatórios ou controle automático;

LIV - Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV): solução estéril e apirogênica, destinada à aplicação parenteral em dose única, cujo volume é de 100mL ou superior, incluindo as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal; e

LV - validação: ação de provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados.

§ 1º O envase de produtos estéreis de que trata o inciso XVIII do caput deste artigo não é considerado parte do processo das operações de embalagem, sendo os produtos estéreis considerados produtos a granel quando em sua embalagem primária.

§ 2º No que se refere ao inciso XXVIII do caput deste artigo, para o controle do produto acabado, um lote de medicamento inclui todas as unidades da forma farmacêutica, que são feitas a partir da mesma massa inicial de material e foram submetidas a uma única série de operações de fabricação ou a uma única operação de esterilização ou, no caso de um processo de produção contínuo, todas as unidades fabricadas em um determinado período de tempo.

CAPÍTULO II

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

Seção I

Introdução

Art. 4º O detentor de uma autorização para fabricação deve fabricar medicamentos, de forma a garantir que correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínico, conforme apropriado, de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

§ 1º O cumprimento deste objetivo de qualidade é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização, bem como de seus fornecedores e distribuidores.

§ 2º Para alcançar este objetivo de qualidade de forma confiável, deve haver um Sistema da Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade.

§ 3º O Sistema da Qualidade Farmacêutica deve ser totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada, por meio de revisão gerencial, de forma a promover a melhoria contínua da qualidade.

§ 4º Todos os componentes do Sistema da Qualidade Farmacêutica devem dispor de recursos adequados e pessoal competente, além de instalações e equipamentos apropriados e suficientes.

Art. 5º O Gerenciamento da Qualidade é um conceito abrangente, que cobre todas as questões que determinam, isolada ou conjuntamente, a qualidade de um produto.

§ 1º O Gerenciamento da Qualidade corresponde à soma dos arranjos organizados com o objetivo de garantir que os medicamentos tenham a qualidade exigida para o uso pretendido.

§ 2º O Gerenciamento da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabricação.

Art. 6º As Boas Práticas de Fabricação se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto.

Parágrafo único. O Sistema da Qualidade Farmacêutica pode se estender ao estágio do desenvolvimento farmacêutico, de forma a facilitar a inovação e a melhoria contínua, e fortalecer o vínculo entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabricação.

Art. 7º O tamanho e a complexidade das atividades da empresa devem ser levados em consideração ao se desenvolver um novo Sistema de Qualidade Farmacêutica ou modificar um já existente.

§ 1º O projeto do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas.

§ 2º Embora alguns aspectos do sistema possam ser corporativos de toda a empresa e outros se aplicarem em estabelecimentos específicos, a eficácia do sistema é normalmente demonstrada no nível do estabelecimento específico.

Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

I - a concepção do produto seja alcançada por meio do projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados;

II - o conhecimento de produtos e processos seja gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida;

III - os medicamentos sejam concebidos e desenvolvidos de forma a se levar em consideração os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação;

IV - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas, e sejam adotadas as Boas Práticas de Fabricação;

V - as responsabilidades gerenciais sejam claramente especificadas;

VI - sejam tomadas providências para a fabricação, fornecimento e uso das matérias-primas e materiais de embalagem corretos, a seleção e monitoramento dos fornecedores e verificação da conformidade de cada recebimento com o fornecedor aprovado;

VII - existam processos para assegurar a gestão de atividades terceirizadas;

VIII - um estado de controle seja estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto;

IX - os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro;

X - todos os controles necessários em produtos intermediários e quaisquer outros controles em processo e validações sejam realizados;

XI - a melhoria contínua seja facilitada por meio da implementação de melhorias da qualidade apropriadas ao nível de conhecimento do processo e do produto;

XII - estejam implementados procedimentos para a avaliação prospectiva de mudanças planejadas e sua aprovação antes da implementação, levando-se em consideração as notificações e aprovações regulatórias, quando necessário;

XIII - após a implementação de qualquer mudança, uma avaliação seja realizada para confirmar que os objetivos de qualidade foram alcançados e que não houve impacto prejudicial não intencional na qualidade do produto;

XIV - um nível apropriado de análise da causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas;

XV - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

XVI - existam mecanismos para garantir que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e posteriormente manuseados de modo que a qualidade seja mantida ao longo do seu período de vida útil; e

XVII - exista um processo de autoinspeção e/ou auditoria da qualidade, que avalie regularmente a efetividade e a aplicabilidade do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º O nível apropriado de que trata o inciso XIV do caput deste artigo pode ser determinado pelo estabelecimento por meio da aplicação dos princípios de Gerenciamento de Risco na Qualidade.

§ 2º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, nos casos em que a(s) verdadeira(s) causa(s) raiz(es) do problema não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a identificação da(s) causa(s) raiz(es) mais provável(eis) e abordá-la(s).

§ 3º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, quando se suspeitar ou identificar erro humano como causa, isso deve ser justificado, tendo-se o cuidado de garantir que erros ou problemas de processo, de procedimento ou de sistema não tenham sido negligenciados, se for o caso.

§ 4º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações, devendo ser monitorada e avaliada a eficácia dessas ações, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.

Art. 9º A gestão superior da empresa tem a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja implementado, disponha de recursos adequados e que as responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.

§ 1º A liderança da administração superior da empresa e sua participação ativa no Sistema da Qualidade Farmacêutica é essencial.

§ 2º Essa liderança deve garantir o apoio e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização ao Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Art. 10. Deve haver revisão gerencial periódica, com o envolvimento da administração superior da empresa, do desempenho do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica de forma que se identifiquem oportunidades de melhoria contínua de produtos, processos e do próprio sistema.

Art. 11. O Sistema da Qualidade Farmacêutica deve ser definido e documentado.

Parágrafo único. Um Manual da Qualidade ou documentação equivalente deve estar estabelecido e deve conter uma descrição do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, incluindo as responsabilidades de gestão.

Seção II

Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos

Art. 12. Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto.

§ 1º As Boas Práticas de Fabricação dizem respeito tanto à produção quanto ao controle de qualidade.

§ 2º Os requisitos básicos das BPF são:

I - todos os processos de fabricação devem estar claramente definidos, sistematicamente revisados à luz da experiência, e demonstrar serem capazes de produzir medicamentos com a qualidade exigida e em conformidade com as suas especificações;

II - as etapas críticas dos processos de fabricação, bem como quaisquer mudanças significativas, devem estar validadas;

III - o fornecimento de todos os recursos necessários, incluindo:

a) pessoal qualificado e adequadamente treinado;

b) instalações e áreas adequadas;

c) equipamentos e serviços apropriados;

d) materiais, recipientes e rótulos corretos;

e) procedimentos e instruções aprovadas, de acordo com o Sistema da Qualidade Farmacêutica;

e

f) armazenagem e transporte adequados.

IV - as instruções e procedimentos devem ser escritos de forma instrutiva, em linguagem clara e inequívoca, especificamente aplicáveis aos recursos fornecidos;

V - os procedimentos devem ser seguidos corretamente e os operadores devem ser treinados para tal;

VI - os registros, que demonstrem que todas as etapas exigidas pelos procedimentos e instruções definidos foram consideradas e que a quantidade e qualidade do produto estão conforme o previsto, devem ser realizados durante a fabricação, manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro automático;

VII - quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas;

VIII - registros de fabricação, incluindo a distribuição, que permitam o rastreamento do histórico completo de um lote devem ser mantidos de forma compreensível e acessível;

IX - a distribuição dos produtos deve minimizar qualquer risco a sua qualidade e levar em consideração as boas práticas de distribuição;

X - um sistema deve estar disponível para recolher qualquer lote de produto, em comercialização ou distribuição; e

XI - as reclamações sobre os produtos devem ser examinadas, as causas dos desvios de qualidade investigadas e medidas apropriadas adotadas em relação aos produtos com desvio e em relação à prevenção da recorrência.

Seção III

Controle de Qualidade

Art. 13. O Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

Art. 14. Os requerimentos básicos do Controle de Qualidade são:

I - instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem e teste de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados e, onde apropriado, para monitoramento das condições ambientais para fins de BPF;

II - amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados devem ser coletadas por pessoal autorizado e por meio de métodos aprovados;

III - os métodos analíticos devem ser validados;

IV - os registros (manual ou por meio eletrônico) devem ser feitos, demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

V - os produtos acabados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa em conformidade com o descrito no registro ou na autorização para uso em ensaio clínico os componentes devem ter a pureza exigida, estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

VI - os resultados da inspeção e dos testes realizados nos materiais, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser registrados, demonstrando que foram formalmente avaliados em relação à especificação, que deve incluir a revisão e avaliação da documentação relevante de produção e uma avaliação dos desvios dos procedimentos especificados;

VII - nenhum lote de produto deve ser liberado para comercialização ou distribuição antes da certificação, por uma Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, de que este está em conformidade com os requerimentos das autorizações relevantes; e

VIII - amostras de referência suficientes de matérias-primas e produtos devem ser mantidas de acordo com a instrução normativa específica para permitir a futura análise do produto, se necessário.

Seção IV

Revisão da qualidade do produto

Art. 15. Revisões periódicas da qualidade de todos os medicamentos autorizados, incluindo produtos exclusivos de exportação, devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência do processo existente, verificar a adequação das especificações aplicadas tanto para matéria-prima quanto para produto acabado, evidenciar quaisquer tendências e identificar melhorias em produtos e processos.

Art. 16. As revisões da qualidade do produto devem, normalmente, ser conduzidas e documentadas anualmente, levando em consideração as revisões anteriores.

Art. 17. A revisão da qualidade do produto deve incluir, pelo menos, revisão:

I - das matérias-primas, incluindo os materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas;

II - dos controles em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados;

III - de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;

IV - de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;

V - de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

VI - das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);

VII - dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;

VIII - de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade do produto e às investigações realizadas na ocasião;

IX - da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento do produto;

X - dos compromissos pós-aprovação para novos registros e alterações pós-registro;

XI - da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, por exemplo, de sistema de ventilação, aquecimento e ar-condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, entre outros; e

XII - de quaisquer disposições contratuais, definidas no Capítulo VIII desta Resolução, referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

Art. 18. O fabricante e, eventualmente, o detentor do registro do medicamento, devem avaliar os resultados da revisão e decidir se uma ação corretiva e preventiva ou qualquer revalidação precisam ser realizadas, no âmbito do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. Devem existir procedimentos de gerenciamento para a revisão e gestão permanente das ações de que trata o caput deste artigo, e a efetividade desses procedimentos deve ser verificada durante a autoinspeção.

Art. 19. Revisões de qualidade podem ser agrupadas por tipo de produto, quando justificado cientificamente.

Art. 20. Se o detentor do registro não for o fabricante do medicamento, deve existir um acordo técnico implementado entre as partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão de qualidade do produto.

Parágrafo único. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica responsável pela certificação final do lote, juntamente com o detentor do registro, deve assegurar que a revisão de qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.

Seção V

Gerenciamento de Risco da Qualidade

Art. 21. O Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade do medicamento.

Parágrafo único. O Gerenciamento de Risco da Qualidade pode ser aplicado de forma proativa e retrospectiva.

Art. 22. Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade são:

I - a avaliação do risco à qualidade é baseada em conhecimento científico, experiência com o processo e, em última instância, vincula-se à proteção do paciente; e

II - o nível de esforço, formalidade e documentação do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade é compatível com o nível de risco.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Seção I

Introdução

Art. 23. Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar corretamente todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável.

Art. 24. As responsabilidades individuais devem estar claramente definidas, compreendidas e registradas por todos os envolvidos.

Art. 25. Todo o pessoal deve estar ciente dos princípios das Boas Práticas de Fabricação que os afetam e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, relevantes para suas necessidades.

Seção II

Disposições gerais

Art. 26. O fabricante deve dispor de pessoal em número adequado e com as qualificações e experiência prática necessárias.

Art. 27. A administração superior da empresa deve determinar e fornecer recursos adequados e apropriados (humanos, financeiros, de materiais, instalações e equipamentos) para implementar e manter o Sistema da Qualidade Farmacêutica e melhorar sua efetividade continuamente.

Art. 28. As responsabilidades atribuídas a qualquer indivíduo não devem ser tão extensas a ponto de apresentar qualquer risco para a qualidade.

Art. 29. O fabricante deve possuir um organograma em que as relações entre os Responsáveis pela Produção, Controle de Qualidade e, quando aplicável, o Responsável pela Garantia da Qualidade ou Unidade da Qualidade, e a posição do Responsável Técnico sejam claramente apresentados na hierarquia gerencial.

Art. 30. As pessoas que ocupam cargos de responsabilidade devem ter as suas funções específicas registradas em descrições de cargo e a autoridade adequada para execução das suas responsabilidades.

§ 1º As funções de responsabilidade podem ser delegadas para pessoas designadas com um nível satisfatório de qualificação.

§ 2º Não deve haver lacunas ou sobreposições de responsabilidade injustificadas no que diz respeito ao pessoal envolvido na aplicação das Boas Práticas de Fabricação.

Art. 31. A administração superior da empresa tem a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica efetivo esteja implementado para atingir os objetivos da qualidade, e que as atribuições, responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.

Art. 32. A administração superior da empresa deve estabelecer uma política da qualidade que descreva as definições e intenções gerais da empresa em relação à qualidade e deve, ainda, garantir adequação e efetividade contínuas do Sistema da Qualidade Farmacêutica e da conformidade com as BPF, por meio da participação na revisão do gerenciamento.

Seção III

Pessoal-chave

Art. 33. A administração superior deve designar o Pessoal-Chave da Gestão, incluindo o Responsável pela Produção, o Responsável pelo Controle de Qualidade, Pessoa(s) Delegada(s) pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica para a liberação dos produtos.

Parágrafo único. Deve haver independência entre o Responsável pela Produção e a(s) Pessoa(s) Delegada(s) pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica designada(s) para as liberações dos produtos.

Art. 34. As posições-chave, normalmente, devem ser ocupadas por pessoal em tempo integral.

Art. 35. Os Responsáveis pela Produção e Controle de Qualidade devem ser independentes entre si.

§ 1º Em grandes organizações, pode ser necessário delegar algumas das funções do Pessoal-Chave.

§ 2º Um responsável pela Unidade da Qualidade ou responsável pela Garantia da Qualidade pode ser nomeado, dependendo do tamanho e estrutura organizacional da empresa.

§ 3º Quando a separação prevista no § 2º deste artigo ocorrer, algumas das responsabilidades descritas no art. 36 desta Resolução são compartilhadas com o Responsável pelo Controle de Qualidade e com o Responsável pela Produção, e a administração superior deve, portanto, providenciar a definição das funções, responsabilidades e autoridades.

Art. 36. O Responsável pela Produção tem as seguintes responsabilidades:

I - garantir que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com a documentação apropriada, a fim de se obter a qualidade requerida;

II - aprovar as instruções relativas às operações de produção e assegurar sua estrita implementação;

III - assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa designada;

IV - garantir a qualificação e manutenção do seu departamento, instalações e equipamentos;

V - garantir que as validações apropriadas sejam executadas; e

VI - assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos necessários ao pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados de acordo com as necessidades.

Art. 37. O Responsável pelo Controle de Qualidade geralmente tem as seguintes responsabilidades:

I - aprovar ou rejeitar, conforme julgar apropriado, matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados;

II - garantir que todos os testes necessários sejam realizados e os registros associados avaliados;

III - aprovar especificações, instruções de amostragem, métodos de análise e outros procedimentos do Controle de Qualidade;

IV - aprovar e monitorar quaisquer análises contratadas;

V - assegurar a qualificação e manutenção do seu departamento, instalações e equipamentos;

VI - garantir que as validações apropriadas sejam realizadas; e

VII - assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos do pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados, de acordo com as necessidades.

Art. 38. Os Responsáveis pela Produção, Controle de Qualidade e, quando relevante, o Responsável pela Garantia de Qualidade ou Responsável pela Unidade da Qualidade, geralmente, têm algumas responsabilidades compartilhadas, ou exercidas conjuntamente, relacionadas à qualidade, incluindo a concepção, a efetiva implementação, o monitoramento e a manutenção do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. As responsabilidades de que trata o caput deste artigo podem incluir:

I - a autorização de procedimentos por escrito e outros documentos, incluindo alterações;

II - o monitoramento e o controle dos ambientes de fabricação;

III - a higiene das instalações;

IV - a validação de processo;

V - treinamento;

VI - a aprovação e o monitoramento de fornecedores de materiais;

VII - a aprovação e o monitoramento dos fabricantes contratados e prestadores de outros serviços terceirizados relacionadas às BPF;

VIII - o estabelecimento e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;

IX - a retenção de registros;

X - o monitoramento do cumprimento dos requisitos das BPF;

XI - a inspeção, a investigação e amostragem, com o objetivo de monitorar os fatores que possam afetar a qualidade do produto;

XII - a participação em revisões gerenciais de desempenho do processo, qualidade do produto e do Sistema da Qualidade Farmacêutica em busca da melhoria contínua; e

XIII - garantir que exista um processo de comunicação e escalonamento temporal e efetivo de forma que problemas de qualidade sejam tratados nos níveis apropriados de gestão.

Seção IV

Treinamento

Art. 39. O fabricante deve fornecer treinamento para todo o pessoal cujas funções sejam exercidas nas áreas de produção e armazenamento ou laboratórios de controle (incluindo o pessoal técnico, de manutenção e limpeza) e para outras pessoas cujas atividades possam afetar a qualidade do produto.

Art. 40. Além do treinamento básico sobre a teoria e a prática do Sistema da Qualidade Farmacêutica e das BPF, o pessoal recém-contratado deve receber treinamento adequado às tarefas que lhe são atribuídas.

Art. 41. Deve ser fornecido treinamento continuado, e sua efetividade prática deve ser periodicamente avaliada.

Art. 42. Os programas de treinamento devem estar disponíveis, aprovados pelo Responsável pela Produção ou pelo Responsável pelo Controle de Qualidade, conforme apropriado.

Art. 43. Os registros de treinamento devem ser mantidos.

Art. 44. O pessoal que trabalha em áreas com risco de contaminação microbiológica dos produtos, por exemplo, em áreas limpas, ou o pessoal que trabalha em áreas com risco de contaminação do operador e cruzada entre produtos, como as áreas onde materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes são manuseados, devem receber treinamento específico.

Art. 45. Os visitantes ou pessoal não treinado, preferencialmente, não devem ser conduzidos pelas áreas de produção e de controle de qualidade.

Parágrafo único. Se for inevitável, eles devem ser cuidadosamente supervisionados e receber informações com antecedência, especialmente sobre higiene pessoal e roupas protetoras necessárias.

Art. 46. O Sistema da Qualidade Farmacêutica e todas as medidas capazes de melhorar sua compreensão e implementação devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

Seção V

Higiene e saúde pessoal

Art. 47. Devem ser estabelecidos programas de higiene detalhados e adaptados às várias necessidades da fábrica.

Art. 48. Os programas de higiene devem incluir procedimentos relativos à saúde, práticas de higiene e paramentação.

Parágrafo único. Esses procedimentos devem ser compreendidos e seguidos rigorosamente por todas as pessoas cujas funções impliquem na presença nas áreas de produção e controle.

Art. 49. A gestão deve promover os programas de higiene que devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

Art. 50. Todo o pessoal deve passar por exame médico no momento da contratação.

Art. 51. Após o primeiro exame médico, outros exames devem ser realizados quando necessário para assegurar o trabalho e a saúde pessoal.

Art. 52. É de responsabilidade do fabricante prover instruções escritas para garantir que as condições de saúde de seus colaboradores que possam impactar na qualidade dos produtos sejam imediatamente informadas.

Art. 53. Devem ser adotadas medidas para garantir que nenhuma pessoa afetada por uma doença infecciosa ou que tenha lesões abertas na superfície exposta do corpo seja envolvida na fabricação de medicamentos.

Art. 54. Toda pessoa que entrar nas áreas de fabricação deve usar roupas protetoras adequadas às operações a serem executadas.

Art. 55. É proibido comer, beber, mascar, fumar, ou armazenar alimentos, bebidas, materiais derivados do tabaco ou medicamentos de uso pessoal nas áreas de produção e armazenamento.

Art. 56. Qualquer prática que não seja higiênica dentro das áreas de fabricação ou em qualquer outra área em que o produto possa ser adversamente afetado deve ser proibida.

Art. 57. Deve ser evitado contato direto entre as mãos do operador e o produto exposto, assim como com qualquer parte do equipamento que entre em contato com os produtos.

Art. 58. O pessoal deve ser instruído sobre a utilização das instalações para lavagem das mãos.

Art. 59. Quaisquer requerimentos específicos para a fabricação de grupos especiais de produtos, por exemplo preparações estéreis, estão estabelecidos nas instruções normativas específicas.

Seção VI

Consultores

Art. 60. Os consultores devem ter instrução, treinamento e experiência adequados, para que estejam aptos a orientarem sobre o assunto para o qual foram selecionados.

Art. 61. Os registros devem ser mantidos com informações sobre nome, endereço, qualificações e tipo de serviço prestado por consultores.

CAPÍTULO IV

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Seção I

Introdução

Art. 62. As instalações e os equipamentos devem estar localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a serem executadas.

Art. 63. O desenho e o projeto devem minimizar risco de erros e permitir limpeza e manutenção efetiva, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de pó ou sujeira ou quaisquer prejuízos para a qualidade dos produtos.

Seção II

Instalações

Subseção I

Disposições gerais

Art. 64. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.

Art. 65. As instalações devem ser cuidadosamente mantidas, garantindo que as operações de reparo e manutenção não apresentem quaisquer riscos para a qualidade dos produtos.

Art. 66. As instalações devem ser limpas e, quando for o caso, desinfetadas de acordo com procedimentos detalhados e escritos.

Art. 67. A iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser adequadas, não devendo prejudicar, direta ou indiretamente, os medicamentos durante a sua fabricação e armazenamento, ou o funcionamento preciso dos equipamentos.

Art. 68. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a garantir máxima proteção contra a entrada de insetos ou outros animais.

Art. 69. Devem ser tomadas medidas para impedir a entrada de pessoas não autorizadas nas instalações em geral.

Art. 70. As áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não devem ser utilizadas como passagem por pessoal que não trabalhe nessas áreas.

Subseção II

Áreas de produção

Art. 71. A contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação.

§ 1º As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos.

§ 2º Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.

§ 3º Dependendo do nível de risco, pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem de forma a controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.

§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

I - o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;

II - os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos; e

III - os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

Art. 72. As instalações devem, preferencialmente, ser planejadas de uma maneira que permita que a produção seja conduzida em áreas interligadas de acordo com uma ordem lógica, que corresponda à sequência das operações e aos níveis de limpeza requeridos.

Art. 73. O espaço de trabalho e de armazenamento durante o processamento deve permitir a disposição ordenada e lógica dos equipamentos e materiais, a fim de minimizar o risco de mistura entre os diversos produtos farmacêuticos, ou os seus componentes, evitar a contaminação cruzada e minimizar o

risco de omissão ou de aplicação incorreta de qualquer uma das etapas de fabricação ou controle.

Art. 74. Nas áreas onde matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, livres de rachaduras e juntas abertas, e não devem liberar material particulado, permitindo limpeza fácil e efetiva e, se necessário, desinfecção.

Art. 75. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instaladas de forma a evitar a criação de reentrâncias e facilitar a limpeza.

Art. 76. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de fabricação.

Art. 77. Os ralos devem ser sifonados e ter dimensões adequadas.

Art. 78. Canaletas abertas devem ser evitadas, entretanto, se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.

Art. 79. As áreas de produção devem ser efetivamente ventiladas, com instalações de tratamento do ar apropriadas, incluindo temperatura e, onde necessário, umidade e filtração, aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.

Art. 80. A pesagem de matérias-primas usualmente deve ser realizada em uma sala separada, projetada para tal uso.

Art. 81. Nos casos em que é gerado pó, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos sólidos, devem ser tomadas medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.

Art. 82. As instalações de embalagem de medicamentos devem ser especificamente projetadas e construídas para que misturas ou contaminação cruzada sejam evitadas.

Art. 83. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais em linha.

Art. 84. Os controles em processo podem ser executados na área de produção, desde que não representem nenhum risco para esta atividade.

Subseção III

Áreas de armazenamento

Art. 85. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para permitir o estoque ordenado das várias categorias de materiais e produtos, tais como matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em sua condição de quarentena, liberados, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.

Art. 86. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem, e devem ser limpas, secas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura.

Parágrafo único. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, verificadas e monitoradas.

Art. 87. As áreas de recebimento e expedição devem proteger os materiais e os produtos das variações climáticas.

Art. 88. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

Art. 89. Se a quarentena for assegurada por meio da armazenagem em áreas separadas, estas áreas devem ser claramente identificadas e o seu acesso, restrito ao pessoal autorizado.

Parágrafo único. Qualquer sistema que substitua a quarentena física deve proporcionar um grau de segurança equivalente.

Art. 90. Preferencialmente, deve existir uma área separada para a amostragem de matérias-primas.

Parágrafo único. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

Art. 91. Devem existir locais segregados destinados ao armazenamento de materiais ou produtos rejeitados, recolhidos ou devolvidos.

Art. 92. Materiais ou produtos altamente ativos devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas.

Art. 93. Deve ser garantido o armazenamento seguro dos materiais impressos de embalagem, bem como dos demais materiais considerados críticos para a conformidade dos medicamentos.

Subseção IV

Áreas de controle de qualidade

Art. 94. Os laboratórios de Controle de Qualidade devem ser preferencialmente separados das áreas de produção.

Parágrafo único. Os laboratórios de controle de produtos biológicos, microbiológicos e radioisótopos também devem estar separados não somente entre si, mas também das áreas de produção.

Art. 95. Os laboratórios de controle devem ser projetados para as operações realizadas.

Parágrafo único. Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada e para o armazenamento adequado de amostras e registros.

Art. 96. Salas separadas podem ser necessárias para proteger instrumentos sensíveis à vibração, interferência elétrica, umidade etc.

Art. 97. Requerimentos especiais são necessários nos laboratórios que manuseiam substâncias particulares, tais como amostras biológicas ou radioativas.

Subseção V

Áreas auxiliares

Art. 98. As salas de descanso e refeitórios devem ser separadas de outras áreas.

Art. 99. Os vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriados ao número de usuários.

Art. 100. Os sanitários não devem se comunicar diretamente com as áreas de produção ou armazenamento.

Art. 101. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção.

Parágrafo único. Se for necessário armazenar peças e ferramentas na área de produção, estas devem ser mantidas em salas ou armários reservados para esse fim.

Art. 102. Instalações para animais devem ser isoladas de outras áreas, possuir entrada separada para os animais e sistema de ventilação exclusivo.

Seção III

Equipamentos

Art. 103. Os equipamentos utilizados na fabricação devem ser projetados, localizados e mantidos de acordo com a finalidade pretendida.

Art. 104. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer perigo à qualidade dos produtos.

Art. 105. Os equipamentos de fabricação devem ser projetados de modo a permitir a limpeza fácil e completa.

Parágrafo único. Devem ser limpos, em conformidade com procedimentos detalhados por escrito, e somente devem ser armazenados se estiverem limpos e secos.

Art. 106. A lavagem e a limpeza dos equipamentos devem ser selecionadas e realizadas de forma a não constituírem fonte de contaminação.

Art. 107. Os equipamentos devem ser instalados de forma a evitar qualquer risco de erro ou de contaminação.

Art. 108. Os equipamentos de produção não devem apresentar qualquer perigo aos produtos.

Parágrafo único. As partes destes equipamentos que entram em contato com os produtos não devem ser reativas, aditivas ou absorbtivas a tal ponto que afetem a qualidade do produto e, dessa forma, representem um perigo.

Art. 109. As balanças e equipamentos de medição, com precisão e escala apropriadas, devem estar disponíveis para operações de produção e controle.

Art. 110. Os equipamentos de medição, pesagem, registro e controle devem ser calibrados e verificados em intervalos definidos e por métodos apropriados.

Parágrafo único. Registros adequados da calibração de que trata o caput deste artigo devem ser mantidos.

Art. 111. A tubulação fixa deve ser claramente identificada para indicar o seu conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

Art. 112. A tubulação de água purificada e água para injetáveis e, se for o caso, de qualquer outro tipo de água, deve ser sanitizada de acordo com procedimentos escritos que contenham detalhes sobre os limites de contaminação microbiológica, bem como as medidas a serem adotadas.

Art. 113. Os equipamentos com defeitos devem, se possível, ser removidos das áreas de produção e de controle de qualidade, ou, quando a remoção não for possível, devem, no mínimo, ser claramente identificados como tal.

CAPÍTULO V

DOCUMENTAÇÃO

Seção I

Introdução

Art. 114. A documentação constitui parte essencial do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, sendo fundamental para operar em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação.

§ 1º Os vários tipos de documentos e mídias utilizados devem ser totalmente definidos no Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica do fabricante.

§ 2º A documentação pode existir em uma variedade de formas, incluindo mídia impressa, eletrônica ou fotográfica.

§ 3º O principal objetivo do sistema de documentação utilizado deve ser estabelecer, controlar, monitorar e registrar todas as atividades que, direta ou indiretamente, afetam todos os aspectos da qualidade dos medicamentos.

§ 4º A documentação que constitui o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica deve incluir detalhes instrutivos suficientes para facilitar o entendimento comum dos requerimentos, além de permitir o registro satisfatório dos vários processos e a avaliação de quaisquer observações, para que a aplicação contínua dos requisitos possa ser demonstrada.

Art. 115. Existem dois tipos principais de documentação utilizados para gerenciar e registrar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, as instruções (orientações e requerimentos) e os registros e/ou relatórios.

Parágrafo único. As Boas Práticas de documentação devem ser aplicadas de acordo com o tipo de documento.

Art. 116. Devem ser implementados controles adequados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos.

§ 1º Os documentos de instrução devem estar livres de erros e disponíveis por escrito.

§ 2º O termo "escrito" significa registrado ou documentado em mídia a partir da qual os dados podem ser processados em um formato legível.

Seção II

Geração e controle de documentação

Art. 117. Todos os tipos de documentos devem ser definidos e cumpridos.

§ 1º Os requisitos devem ser igualmente aplicados a todos os tipos de mídia de documento.

§ 2º Sistemas complexos precisam ser compreendidos, bem documentados, validados e controles adequados devem estar presentes.

§ 3º Os documentos (instruções e registros) podem existir de forma híbrida, possuindo elementos eletrônicos e em papel.

§ 4º Medidas de controle e de relação para documentos mestres, cópias oficiais, manuseio de dados e registros precisam ser definidos para sistemas híbridos e homogêneos.

§ 5º Devem ser implementados controles apropriados para documentos eletrônicos, como modelos, formulários e documentos mestre.

§ 6º Durante todo o período de retenção, devem existir controles apropriados para garantir a integridade do registro.

Art. 118. Os documentos devem ser projetados, preparados, revisados e distribuídos com cuidado.

§ 1º Os documentos devem estar em conformidade com as partes relevantes dos arquivos de especificação do produto, de fabricação e dos dossiês de registro, conforme apropriado.

§ 2º A reprodução de documentos de trabalho a partir de documentos mestres não deve permitir a ocorrência de erros.

Art. 119. Os documentos contendo instruções devem ser aprovados, assinados e datados por pessoas apropriadas e autorizadas.

§ 1º Os documentos devem ter conteúdo não ambíguo e identificação única.

§ 2º A data de efetividade dos documentos deve ser definida.

Art. 120. Os documentos contendo instruções devem ser dispostos de forma ordenada e de fácil verificação.

§ 1º O estilo e o idioma dos documentos devem se adequar ao uso pretendido.

§ 2º Os Procedimentos Operacionais Padrão, as Instruções de Trabalho e os Métodos devem ser escritos preferencialmente no modo imperativo.

Art. 121. Os documentos relacionados ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica devem ser revisados regularmente e mantidos atualizados.

Parágrafo único. Quando um documento for revisado, os sistemas devem operar de forma a impedir o uso inadvertido de documentos obsoletos.

Art. 122. Os documentos não devem ser escritos à mão.

Parágrafo único. Nos casos em que haja a necessidade de inserção de dados, deve haver espaço suficiente para tais inserções.

Seção III

Boas Práticas de documentação

Art. 123. As entradas manuscritas devem ser feitas de maneira clara, legível e indelével.

Art. 124. Os registros devem ser realizados ou completados sempre que uma ação for realizada e de modo a permitir que todas as atividades significativas relativas à fabricação de medicamentos sejam rastreáveis.

Art. 125. Toda a alteração feita no registro de um documento deve ser assinada e datada, devendo permitir a leitura da informação original.

Parágrafo único. Quando apropriado, o motivo da alteração deve ser registrado.

Seção IV

Retenção de documentos

Art. 126. Deve ser claramente definido com qual registro cada atividade de fabricação está relacionada e onde este registro está localizado.

Parágrafo único. Devem existir controles seguros e, se necessário, validados, de forma a garantir a integridade do registro durante todo o período de retenção.

Art. 127. A documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a certificação do lote por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, o que for mais longo.

§ 1º No caso de medicamentos experimentais, a documentação de lote deve ser mantida por, pelo menos, cinco anos após a conclusão ou descontinuação formal do último estudo clínico em que o lote tiver sido utilizado.

§ 2º Outros requisitos para a retenção de documentação podem estar descritos na legislação em relação a tipos específicos de produto (por exemplo, Medicamentos de Terapia Avançada) e podem especificar sobre a necessidade de períodos de retenção mais longos a determinados documentos.

Art. 128. O período de retenção de outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a sua finalidade de suporte.

§ 1º A documentação crítica, incluindo dados brutos (por exemplo, relacionados com validação ou estabilidade), a qual suporta informações de registro, deve ser mantida enquanto a autorização permanecer em vigor.

§ 2º A obsolescência e a posterior não retenção de dados, como por exemplo estudos de validação e estabilidade, que tenham sido substituídos por um conjunto completo de novos dados é aceitável desde que a documentação não tenha determinação temporal de retenção em vigor por força de estar relacionada a um lote comercial.

Seção V

Especificações

Art. 129. Deve haver especificações devidamente autorizadas e datadas para matérias-primas, material de embalagem e produtos acabados.

Subseção I

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

Art. 130. As especificações de matérias-primas e materiais de embalagem primários ou impressos devem incluir ou fazer referência aos itens abaixo, se aplicável:

I - descrição dos materiais, incluindo:

- a) o nome e a referência do código interno;
- b) a referência, se houver, a uma monografia farmacopeica;
- c) os fornecedores aprovados e, se for pertinente, o fabricante original do material; e
- d) um modelo ou arte dos materiais impressos.

II - instruções para amostragem e análise;

III - requisitos qualitativos e quantitativos com limites de aceitação;

IV - condições de armazenamento e precauções; e

V - o período máximo de armazenamento antes de uma reanálise.

Subseção II

Especificações para produtos intermediários e a granel

Art. 131. As especificações para produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis para etapas críticas ou se esses produtos forem adquiridos ou expedidos.

Parágrafo único. As especificações devem ser semelhantes às especificações para matérias-primas ou para produtos acabados, conforme o caso.

Subseção III

Especificações para produtos acabados

Art. 132. As especificações para produtos acabados devem incluir ou fazer referência a(o):

I - nome do produto e o código de referência, quando aplicável;

II - fórmula;

III - descrição da forma farmacêutica e detalhes da embalagem;

IV - instruções para amostragem e análises;

V - requisitos qualitativos e quantitativos, com limites de aceitação;

VI - condições de armazenamento e quaisquer precauções especiais de manuseio, quando aplicável; e

VII - prazo de validade.

Seção VI

Fórmula de fabricação e instruções de processo

Art. 133. Devem existir fórmulas de fabricação e instruções de processo aprovadas e por escrito para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

Art. 134. A fórmula de fabricação deve incluir:

I - nome e código de referência do produto relacionado à sua especificação;

II - descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;

III - lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas, com a quantidade descrita de cada uma, com a menção a qualquer substância que possa desaparecer durante o processo; e

IV - declaração do rendimento final esperado com os limites aceitáveis e dos rendimentos intermediários relevantes, quando aplicável.

Art. 135. As instruções de processo devem incluir:

I - declaração do local de processo e do equipamento principal a ser utilizado;

II - os métodos, ou referência aos métodos, a serem utilizados para preparar os equipamentos críticos (por exemplo, limpeza, montagem, calibração, esterilização);

III - verificações para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários para o processo planejado, e que o equipamento esteja limpo e adequado para uso;

IV - instruções de processo detalhadas por etapa [por exemplo verificações de materiais, pré-tratamentos, sequência de adição de materiais e parâmetros críticos do processo (tempo, temperatura etc.);

V - as instruções para qualquer controle em processo e seus limites;

VI - quando necessário, os requisitos para o armazenamento dos produtos a granel; incluindo o recipiente, a rotulagem e as condições especiais de armazenamento, quando aplicável; e

VII - quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Subseção I

Instruções para embalagem

Art. 136. Deve haver instruções aprovadas para a operação de embalagem de cada produto, tamanho e tipo de embalagem.

Parágrafo único. As instruções de que trata o caput deste artigo devem incluir, ou fazer referência a(o):

I - nome do produto, incluindo o número do lote de produto a granel e terminado;

II - descrição de sua forma farmacêutica e concentração, quando aplicável;

III - tamanho da embalagem expresso em número, peso ou volume do produto no recipiente final;

IV - uma lista completa de todos os materiais de embalagem necessários, incluindo quantidades, tamanhos e tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material de embalagem;

V - quando apropriado, um exemplo ou reprodução dos materiais de embalagem impressos relevantes e instruções que indiquem onde aplicar as referências aos números de lote e prazo de validade do produto;

VI - verificações para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários às operações de embalagem planejadas (liberação da linha), e que o equipamento esteja limpo e adequado para uso;

VII - precauções especiais a serem observadas, incluindo um exame cuidadoso da área e do equipamento, a fim de assegurar a liberação da linha antes do início das operações;

VIII - uma descrição da operação de embalagem, incluindo quaisquer operações subsidiárias significativas, e do equipamento a ser usado; e

IX - detalhes dos controles em processo com instruções para amostragem e limites de aceitação.

Subseção II

Do registro de processamento de lote

Art. 137. Um registro de processamento de lote deve ser mantido para cada lote processado.

§ 1º Este registro deve ser baseado nas partes relevantes da Fórmula de Fabricação e nas Instruções de Processo atualmente aprovadas, e deve conter as seguintes informações:

I - nome e o número do lote do produto;

II - datas e horários de início de fases intermediárias significativas e de conclusão da produção;

III - identificação (iniciais ou rubricas) do(s) operador(es) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo e, quando apropriado, o nome de qualquer pessoa que verificou essas operações;

IV - número do lote e/ou número do controle analítico, bem como as quantidades de cada matéria-prima efetivamente pesada, incluindo o número do lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado adicionado;

V - qualquer operação de fabricação ou evento relevante e equipamento principal usado;

VI - registro dos controles em processo e as iniciais da(s) pessoa(s) que os executaram e os resultados obtidos;

VII - rendimento obtido do produto em diferentes e relevantes etapas de fabricação;

VIII - observações sobre quaisquer problemas incluindo os detalhes, com autorização assinada para qualquer desvio da Fórmula de Fabricação e Instruções de Processo; e

IX - aprovação das operações de fabricação pela pessoa responsável.

§ 2º Nos casos de processos validados, continuamente controlados e monitorados, os relatórios gerados automaticamente podem ser limitados a resumos de conformidade e relatórios de dados de exceção/resultados fora de especificações.

Subseção III

Registro de embalagem de lote

Art. 138. Deve ser mantido registro de embalagem do Lote para cada lote ou parte de lote processado.

Parágrafo único. Este registro deve ser baseado nas partes relevantes das Instruções de Embalagem.

Art. 139. O registro de embalagem do lote deve conter as seguintes informações:

I - nome e número do lote do produto;

II - data(s) e horários das operações de embalagem;

III - identificação (iniciais ou rubrica) do(s) operador(es) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo e, quando apropriado, o nome da pessoa que verificou essas operações;

IV - registros para verificações de identidade e conformidade com as Instruções de Embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;

V - detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências a equipamentos e linhas de embalagem utilizadas;

VI - sempre que possível, amostras de materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo exemplos da codificação de lote, data de validade e qualquer sobreimpressão adicional;

VII - observações sobre quaisquer problemas ou eventos incomuns, incluindo detalhes, com autorização assinada para qualquer desvio das Instruções de Embalagem;

VIII - quantidades e número de referência ou identificação de todos os materiais de embalagem impressos e produto a granel emitidos, utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e as quantidades de produto obtido, a fim de proporcionar uma reconciliação adequada, havendo a possibilidade de justificativa para não incluir essa informação, caso haja controles eletrônicos robustos implementados durante a embalagem; e

IX - aprovação pela pessoa responsável das operações de embalagem.

Seção VII

Procedimentos e registros

Subseção I

Recebimento

Art. 140. Devem existir procedimentos escritos e registros para o recebimento de cada entrega de matéria-prima (incluindo produtos a granel, intermediários ou acabados), materiais de embalagem primária, secundária e impressos.

Art. 141. Os registros de recebimento devem incluir:

I - o nome do material e o número de recipientes na nota de entrega;

II - o nome e/ou código interno do material, se for diferente do correspondente citado no inciso I deste artigo;

III - a data do recebimento;

IV - o nome do fornecedor e nome do fabricante;

V - o número de lote ou número de referência do fabricante;

VI - a quantidade total e o número de recipientes recebidos;

VII - o número do lote atribuído após o recebimento; e

VIII - qualquer comentário relevante.

Art. 142. Deve haver procedimentos escritos relativos à rotulagem interna, à quarentena e armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais, conforme apropriado.

Subseção II

Amostragem

Art. 143. Deve haver procedimentos escritos para amostragem, que incluam os métodos e equipamentos a serem utilizados, as quantidades a serem amostradas e quaisquer precauções a serem observadas para evitar a contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade.

Subseção III

Análises

Art. 144. Deve haver procedimentos escritos para analisar materiais e produtos em diferentes estágios de fabricação, descrevendo os métodos e equipamentos a serem utilizados.

Art. 145. Os testes realizados devem ser registrados.

Subseção IV

Outros

Art. 146. Os procedimentos escritos de liberação e rejeição devem estar disponíveis para materiais e produtos e, em particular, para a certificação do produto acabado para a venda por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º Todos os registros devem estar disponíveis para a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 2º Um sistema deve estar implementado para indicar observações especiais e quaisquer alterações nos dados críticos.

Art. 147. Devem ser mantidos registros para a distribuição de cada lote de um produto a fim de facilitar o recolhimento, caso necessário.

Art. 148. Deve haver políticas, procedimentos, protocolos, relatórios e registros de ações tomadas ou conclusões alcançadas, quando apropriado, para os seguintes exemplos:

I - validação e qualificação de processos, equipamentos e sistemas;

II - montagem e calibração de equipamentos;

III - transferência de tecnologia;

IV - manutenção, limpeza e sanitização;

V - questões de pessoal, incluindo listas de assinaturas, treinamento em Boas Práticas de Fabricação e temas técnicos, vestuário e higiene e verificação da efetividade do treinamento;

VI - monitoramento ambiental;

VII - controle de pragas;

VIII - reclamações;

IX - recolhimento;

X - devoluções;

XI - controle de mudança;

XII - investigações sobre desvios e não conformidades;

XIII - auditorias internas de qualidade e de Boas Práticas de Fabricação;

XIV - resumos de registros, quando apropriado (por exemplo, revisão da qualidade do produto);

e

XV - auditorias em fornecedores.

Art. 149. Devem estar disponíveis procedimentos de operação claros para os principais equipamentos de fabricação e testes.

Art. 150. Devem ser mantidos livros de registros para testes analíticos importantes ou críticos, equipamentos de produção e áreas onde o produto foi processado.

Parágrafo único. Os livros de registro devem ser utilizados para registrar em ordem cronológica, conforme apropriado, qualquer uso da área, equipamento/método, calibrações, manutenção, limpeza ou operações de reparo, incluindo as datas e a identificação das pessoas que realizaram essas operações.

Art. 151. Deve ser mantido um inventário de documentos dentro do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

CAPÍTULO VI

PRODUÇÃO

Seção I

Introdução

Art. 152. As operações de produção devem respeitar procedimentos claramente definidos, devem satisfazer os princípios das Boas Práticas de Fabricação a fim de que sejam obtidos produtos com a qualidade exigida e em conformidade com as respectivas autorizações de fabricação e com o registro.

Seção II

Disposições gerais

Art. 153. A produção deve ser realizada e supervisionada por pessoas competentes.

Art. 154. Todo o manuseio de materiais e produtos, como recebimento e quarentena, amostragem, armazenamento, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição deve ser feito em conformidade com procedimentos ou instruções escritas e, se necessário, ser registrado.

Art. 155. Todos os materiais recebidos devem ser verificados para garantir que a remessa corresponda ao pedido.

Parágrafo único. Os recipientes devem ser limpos sempre que necessário e rotulados de modo que incluam os dados requeridos pelo sistema de qualidade da empresa receptora.

Art. 156. Danos aos recipientes e qualquer outro problema que possa afetar adversamente a qualidade do material devem ser investigados, registrados e relatados à Unidade de Qualidade.

Art. 157. Os materiais recebidos e os produtos acabados devem ser fisicamente ou administrativamente colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou processamento, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

Art. 158. Produtos intermediários e a granel, adquiridos como tal, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.

Art. 159. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados em condições adequadas, definidas pelo fabricante de forma a tornar possível a segregação dos lotes e a rotação do estoque.

Art. 160. As verificações do rendimento e a reconciliação das quantidades devem ser realizadas sempre que necessário para garantir que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

Art. 161. Operações que envolvam produtos diferentes não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala, a menos que não haja risco de mistura ou de contaminação cruzada.

Art. 162. Em todas as fases do processo, os materiais e produtos devem ser protegidos contra contaminação microbiana e outras contaminações.

Art. 163. Devem ser tomadas precauções especiais quando se trabalhar com materiais ou produtos secos, a fim de evitar a geração e a disseminação de pó.

Parágrafo único. A determinação de que trata o caput deste artigo se aplica particularmente ao manuseio de materiais altamente perigosos, incluindo materiais altamente sensibilizantes.

Art. 164. Em todos os momentos durante o processo, todos os materiais, recipientes de granel, itens principais de equipamentos e, quando necessário, as salas utilizadas devem ser rotuladas e identificadas com uma indicação do produto ou material que está sendo processado, sua concentração, quando aplicável, e número do lote.

Parágrafo único. Quando for o caso, a indicação de que trata o caput deste artigo também deve mencionar o estágio de produção.

Art. 165. As etiquetas aplicadas em recipientes, equipamentos ou instalações devem ser claras, não ambíguas e no formato acordado pela empresa.

Parágrafo único. É recomendável e útil que, em adição ao texto nas etiquetas, se utilizem cores para indicar o status (por exemplo, em quarentena, aprovado, reprovado, limpo).

Art. 166. Devem ser realizadas verificações para garantir que os dutos e outras partes de equipamentos usados para o transporte de materiais e produtos de uma área para outra estejam conectados de maneira correta.

Art. 167. Qualquer desvio de instruções ou procedimentos deve ser evitado.

Parágrafo único. Caso ocorra um desvio, ele deve ser aprovado formalmente por uma pessoa competente, com o envolvimento da Unidade da Qualidade, quando apropriado.

Art. 168. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

Seção III

Prevenção da contaminação cruzada na produção

Art. 169. A fabricação de produtos não medicinais deve ser evitada em áreas e equipamentos destinados à produção de medicamentos, porém desde que justificada, pode ser autorizada desde que as medidas de prevenção à contaminação cruzada descritas nesta Seção e no Capítulo IV desta Resolução forem aplicadas.

Parágrafo único. A produção e/ou armazenamento de agrotóxicos, tais como pesticidas (exceto quando utilizados para a fabricação de medicamentos) e herbicidas, não podem ser autorizados em áreas utilizadas para a fabricação e/ou armazenamento de medicamentos.

Art. 170. A contaminação de uma matéria-prima ou de um produto por outra matéria-prima ou produto deve ser evitada.

§ 1º O risco de contaminação cruzada acidental resultante da liberação descontrolada de pó, gases, vapores, aerossóis, material genético ou organismos de substâncias ativas, outros materiais (de partida ou em processo) e produtos em processo, de resíduos em equipamentos e das roupas dos operadores deve ser avaliado.

§ 2º A significância deste risco varia com a natureza do contaminante e a do produto que está sendo contaminado.

§ 3º A contaminação cruzada é provavelmente a mais significativa nos produtos administrados por injeção ou por um longo período de tempo.

§ 4º A contaminação de todos os produtos representa um risco para a segurança do paciente, dependendo da natureza e extensão da contaminação.

Art. 171. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, conforme descrito no Capítulo IV desta Resolução.

Parágrafo único. A prevenção da contaminação cruzada deve contemplar atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reprodutíveis, com vistas a controlar o risco de contaminação cruzada.

Art. 172. Um processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade, que inclua avaliação toxicológica e de potência, deve ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados.

§ 1º Fatores incluindo o projeto e uso da instalação/equipamento, fluxo de pessoal e material, controles microbiológicos, características físico-químicas da substância ativa, características do processo, processos de limpeza e capacidades analíticas referentes aos limites relativos estabelecidos a partir da avaliação dos produtos também devem ser considerados.

§ 2º O resultado do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade deve ser a base para determinar a necessidade e a extensão de quais instalações e equipamentos devem ser dedicados a um determinado produto ou família de produtos.

§ 3º O resultado pode incluir a dedicação de partes específicas de contato com o produto ou a dedicação de toda a instalação de fabricação.

§ 4º Pode ser aceitável que se restrinjam as atividades de fabricação a uma área de produção segregada e autocontida dentro de uma instalação multiproduto, quando houver necessidade.

Art. 173. O resultado do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade deve ser a base para se determinar a extensão das medidas técnicas e organizacionais necessárias para o controle dos riscos de contaminação cruzada.

Parágrafo único. As medidas técnicas e organizacionais citadas no caput deste artigo podem incluir, mas não se limitam, às seguintes:

I - medidas técnicas:

a) instalação de fabricação dedicada (instalações e equipamentos);

b) áreas de produção autocontidas com equipamentos de produção e sistemas de aquecimento, ventilação e ar-condicionado separados, sendo desejável isolar certas utilidades de outras usadas em outras áreas;

c) desenho do processo de fabricação, instalações e equipamentos para minimizar o risco de contaminação cruzada durante o processo, manutenção e limpeza;

d) uso de "sistemas fechados" para produção e transferência de material/produto entre equipamentos;

e) uso de sistemas de barreira física, incluindo isoladores, como medidas de contenção;

f) remoção controlada de pó próximo à fonte do contaminante, por exemplo, por meio de exaustão localizada;

g) dedicação de equipamentos, de partes que entram em contato com o produto ou de partes selecionadas que sejam mais difíceis de limpar (por exemplo, filtros), e dedicação de ferramentas de manutenção;

h) uso de tecnologia de descartáveis de uso único;

i) uso de equipamentos projetados para facilitar a limpeza;

j) uso apropriado de antecâmaras e cascata de pressão para confinar um potencial contaminante derivado do ar em uma área específica;

k) minimização do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado;

l) uso de sistemas de limpeza automáticos locais (Clean in place) de eficácia validada; e

m) para áreas comuns de lavagem, separação das áreas de lavagem, secagem e armazenamento de equipamentos.

II - medidas organizacionais:

a) dedicação de toda a instalação de produção ou o uso de uma área de produção autocontida em campanha organizada por tempo, seguida por um processo de limpeza de eficácia validada;

b) manutenção de roupas de proteção específicas dentro de áreas onde produtos com alto risco de contaminação cruzada são processados;

c) verificação de limpeza após cada campanha de produto deve ser considerada como uma ferramenta de detecção para apoiar a eficácia da abordagem de Gerenciamento de Risco da Qualidade para produtos considerados de maior risco;

d) verificação da limpeza de superfícies que não tiveram contato com o produto e monitoramento do ar dentro da área de fabricação e/ou áreas adjacentes, dependendo do risco de contaminação, a fim de demonstrar a eficácia das medidas de controle para contaminação pelo ar ou contaminação por transferência mecânica;

e) medidas específicas para manuseio de resíduos, água de rinsagem contaminada e vestimentas sujas;

f) registro de derramamentos, eventos acidentais ou desvios de procedimentos;

g) desenho dos processos de limpeza para instalações e equipamentos, de tal forma que os processos de limpeza não apresentem em si um risco de contaminação cruzada;

h) instruções detalhadas para os registros de processos de limpeza para garantir a conclusão da limpeza de acordo com os procedimentos aprovados e uso de etiquetas de status de limpeza em equipamentos e áreas de fabricação;

i) uso em campanha de áreas comuns de lavagem; e

j) supervisão do comportamento durante o trabalho para garantir a eficácia do treinamento e a conformidade com os controles em processos relevantes.

Art. 174. Medidas para prevenir a contaminação cruzada e sua eficácia devem ser revistas periodicamente de acordo com os procedimentos estabelecidos.

Seção IV

Validação

Art. 175. Os estudos de validação devem reforçar as Boas Práticas de Fabricação e serem conduzidos de acordo com procedimentos definidos.

Parágrafo único. Os resultados e conclusões dos estudos de validação devem ser registrados.

Art. 176. Quando qualquer nova fórmula de fabricação ou método de preparação for adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar sua adequação ao processo da rotina.

Parágrafo único. O processo definido de que trata o caput deste artigo, que usa os materiais e equipamentos estabelecidos, deve demonstrar que produz o produto de acordo com a qualidade exigida de forma consistente.

Art. 177. Alterações significativas no processo de fabricação, incluindo qualquer mudança no equipamento ou materiais, que possam afetar a qualidade do produto e/ou a reprodutibilidade do processo, devem ser validadas.

Art. 178. Processos e procedimentos podem passar por uma revalidação crítica periódica com a finalidade de garantir que eles permaneçam capazes de alcançar os resultados pretendidos.

Seção V

Matérias-primas

Art. 179. A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de matérias-primas, juntamente com o seu processo de compra e aceitação, devem ser documentados como parte do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º O nível de supervisão das atividades referidas no caput deste artigo deve ser proporcional aos riscos apresentados pelos materiais individuais, levando-se em conta a sua origem, o processo de fabricação, a complexidade da cadeia de suprimento e a utilização final a que o material é colocado no medicamento.

§ 2º A evidência da aprovação de cada fornecedor/material deve estar disponível.

§ 3º A equipe envolvida nas atividades referidas no caput deste artigo deve possuir um conhecimento atualizado sobre os fornecedores, da cadeia de suprimento e dos riscos associados.

§ 4º Sempre que possível, as matérias-primas devem ser adquiridas diretamente do seu fabricante.

Art. 180. Os requisitos de qualidade estabelecidos pelo fabricante para as matérias-primas devem ser discutidos e acordados com os fornecedores.

Parágrafo único. Aspectos apropriados da produção, teste e controle, incluindo os requisitos de manuseio, rotulagem, embalagem e procedimentos de distribuição, reclamações, recolhimento e reprovação devem estar documentados como parte de um acordo formal de qualidade ou especificação.

Art. 181. Para a aprovação e manutenção de insumos farmacêuticos ativos os itens seguintes são necessários:

I - a rastreabilidade da cadeia de suprimento deve ser estabelecida e os riscos associados devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente, desde as matérias-primas até o medicamento acabado, devendo ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo;

II - os registros da cadeia de suprimento e da rastreabilidade de cada insumo farmacêutico ativo, incluindo seus materiais de partida, devem ser mantidos e estar plenamente disponíveis no fabricante do medicamento;

III - as auditorias devem ser realizadas junto aos fabricantes e distribuidores de insumos farmacêuticos ativos a fim de confirmar que estes estejam cumprindo com as boas práticas de fabricação e os requisitos das boas práticas de distribuição;

IV - as auditorias de que trata o inciso III do caput deste artigo podem ser realizadas pela própria empresa ou por meio de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato;

V - as auditorias devem ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF, devendo-se dar atenção especial ao potencial de contaminação cruzada de outros materiais no local;

VI - o relatório deve refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria, sendo quaisquer deficiências claramente identificadas e as ações corretivas e preventivas necessárias implementadas; e

VII - auditorias subsequentes devem ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos de Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada.

Art. 182. Os excipientes e seus fornecedores devem ser controlados apropriadamente com base nos resultados de uma avaliação formalizada do risco de qualidade.

Art. 183. Para cada entrega de matéria-prima, os recipientes devem ser verificados quanto à integridade da embalagem, incluindo o selo de evidência de violação quando pertinente, também deve ser verificada a correspondência entre a nota de entrega, o pedido de compra, as etiquetas do fornecedor e as informações aprovadas pelo fabricante do medicamento para o fabricante e fornecedor dos excipientes.

Parágrafo único. As verificações durante o recebimento de cada entrega devem ser documentadas.

Art. 184. Se uma entrega de material for composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado em separado para amostragem, análise e liberação.

Art. 185. As matérias-primas da área de armazenamento devem ser adequadamente etiquetadas.

Parágrafo único. As etiquetas devem, minimamente, conter as seguintes informações:

I - nome do produto e a referência do código interno, quando aplicável;

II - número de lote dado no recebimento;

III - status do conteúdo (por exemplo, em quarentena, em análise, aprovado, reprovado), quando aplicável; e

IV - data de validade ou data de reteste, indicando a necessidade de um novo teste, quando aplicável.

Art. 186. Quando sistemas de armazenamento totalmente computadorizados forem usados, as informações de que trata o art. 185 desta Resolução não precisam necessariamente estar em forma escrita na etiqueta.

Art. 187. Devem existir procedimentos ou medidas apropriadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.

Art. 188. Os recipientes de onde foram retiradas as amostras para o teste de identidade, devem ser identificados.

Art. 189. Somente matérias-primas que tiverem sido liberadas pelo departamento de Controle de Qualidade e que estiverem dentro de sua data de reteste devem ser utilizadas.

Art. 190. Os fabricantes de produtos acabados são responsáveis por quaisquer testes de matérias-primas conforme descrito no dossiê de registro.

Parágrafo único. Podem ser utilizados resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima aprovado, porém, em cada lote, minimamente, deve ser realizado o teste de identificação.

Art. 191. Quando da utilização de resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima aprovado no certificado de análise do fabricante do produto acabados, os seguintes itens devem ser avaliados:

I - deve ser dada atenção especial ao controle da cadeia de distribuição, em suas etapas de transporte, distribuição, armazenamento e recebimento, visando manter as características de qualidade das matérias-primas e garantir que os resultados dos testes permaneçam aplicáveis ao material entregue;

II - o fabricante do medicamento deve realizar auditorias por conta própria ou por meio de terceiros, em intervalos apropriados, com base no risco do(s) local(is) de teste (incluindo amostragem) das matérias-primas, a fim de assegurar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e com as especificações e métodos de análise descritos no dossiê de registro;

III - o certificado de análise fornecido pelo fabricante/fornecedor da matéria-prima deve ser assinado por uma pessoa designada com qualificação e experiência apropriadas, garantindo que cada lote tenha sido verificado quanto à conformidade com a especificação do produto acordada, a menos que essa garantia seja fornecida separadamente;

IV - o fabricante do medicamento deve ter uma experiência adequada ao lidar com o fabricante da matéria-prima (incluindo a experiência com possíveis intermediários), o que inclui a avaliação de lotes previamente recebidos e o histórico de conformidade antes de se reduzirem os testes internos, devendo ser considerada qualquer mudança significativa nos processos de fabricação ou testes; e

V - o fabricante do medicamento também deve realizar uma análise completa (por sua conta ou por meio de um laboratório contratualmente aprovado) em intervalos apropriados, com base no risco, e comparar os resultados com o certificado de análise do fabricante ou fornecedor para verificar sua confiabilidade.

Parágrafo único. Caso a comparação de que trata o inciso V do caput deste artigo identifique qualquer discrepância, uma investigação deve ser realizada, medidas apropriadas devem ser tomadas, e a aceitação de certificados de análise do fabricante ou fornecedor de materiais deve ser descontinuada até que essas medidas sejam concluídas.

Art. 192. As matérias-primas somente podem ser pesadas por pessoas designadas, seguindo um procedimento escrito, para assegurar que os materiais corretos sejam precisamente pesados ou medidos em recipientes limpos e adequadamente etiquetados.

Art. 193. Cada material pesado e seu peso ou volume devem ser verificados independentemente, sendo a verificação registrada.

Art. 194. Os materiais pesados para cada lote devem ser mantidos juntos e visivelmente etiquetados como tal.

Seção VI

Operações de fabricação: produtos intermediários e a granel

Art. 195. Antes que qualquer operação de processo seja iniciada, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho e o equipamento estejam limpos e livres de quaisquer matérias-primas, produtos, resíduos de produtos ou documentos não necessários para a operação atual.

Art. 196. Produtos intermediários e a granel devem ser mantidos sob condições apropriadas.

Art. 197. Processos críticos devem ser validados.

Art. 198. Quaisquer controles necessários em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

Art. 199. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser registrado e investigado.

Seção VII

Material de embalagem

Art. 200. A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de materiais de embalagem primária e materiais impressos deve receber atenção semelhante àquela dada às matérias-primas.

Art. 201. Os materiais impressos devem ser armazenados em condições adequadamente seguras, visando impedir o acesso não autorizado.

Parágrafo único. As etiquetas cortadas e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados para evitar misturas.

Art. 202. Os materiais de embalagem devem ser separados para uso somente por pessoal autorizado, seguindo um procedimento aprovado e documentado.

Art. 203. Cada entrega ou lote de material de embalagem primária ou material impresso deve receber um número de referência específico ou uma marca de identificação.

Art. 204. O material de embalagem primária ou material impresso desatualizado ou obsoleto deve ser destruído e esta disposição deve ser registrada.

Seção VIII

Operações de embalagem

Art. 205. Ao configurar um programa para as operações de embalagem, deve ser dada especial atenção à minimização do risco de contaminação cruzada, misturas ou substituições.

Parágrafo único. Para minimizar o risco de que trata o caput deste artigo, diferentes produtos não devem ser embalados em proximidade, a menos que haja segregação física.

Art. 206. Antes do início das operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, linhas de embalagem, máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos usados anteriormente, caso não sejam necessários para a operação atual.

Parágrafo único. A liberação da linha deve ser realizada de acordo com uma lista de verificação apropriada.

Art. 207. O nome e o número de lote do produto que está sendo manipulado devem ser exibidos em cada estação ou linha de embalagem.

Art. 208. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados na entrega ao departamento de embalagem, no que diz respeito à quantidade, identidade e conformidade com as Instruções de Embalagem.

Art. 209. Os recipientes para envase devem estar limpos antes de serem envasados.

Parágrafo único. Quaisquer contaminantes, como fragmentos de vidro e partículas de metal, devem ser evitados e removidos.

Art. 210. O enchimento e a selagem devem ser seguidos o mais rápido possível pela rotulagem.

Parágrafo único. Se não for o caso, devem ser aplicados procedimentos adequados para garantir que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

Art. 211. O desempenho correto de qualquer operação de impressão (por exemplo, números de código, datas de validade), a ser feito separadamente ou no decorrer da embalagem, deve ser verificado e registrado.

Parágrafo único. Deve-se redobrar a atenção com a impressão manual, a qual terá de ser reavaliada em intervalos regulares.

Art. 212. Cuidados especiais devem ser tomados ao se usar rótulos cortados e quando a sobre impressão for realizada fora da linha de produção.

Parágrafo único. Rótulos acondicionados em rolo são mais indicados do que unidades cortadas e soltas.

Art. 213. Verificações devem ser feitas para garantir que qualquer leitor de código eletrônico, contadores de etiquetas ou dispositivos similares estejam operando corretamente.

Art. 214. Informações impressas ou em relevo sobre materiais de embalagem devem ser distintas e resistentes ao desbotamento ou apagamento.

Art. 215. O controle on-line do produto durante a embalagem deve incluir, pelo menos, a verificação dos seguintes itens:

I - aparência geral das embalagens;

II - se as embalagens estão completas;

III - se os produtos e materiais de embalagem corretos foram usados;

IV - se impressões aplicadas durante o processo de embalagem estão corretas; e

V - funcionamento correto dos monitores de linha.

Art. 216. Amostras retiradas da linha de embalagem não podem ser devolvidas.

Art. 217. Os produtos que estiveram envolvidos em um evento incomum só podem ser reintroduzidos no processo após inspeção especial, investigação e aprovação da parte de pessoal autorizado.

Parágrafo único. Um registro detalhado desta operação deve ser mantido.

Art. 218. Qualquer discrepância significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade de produto a granel e materiais de embalagem impressos e o número de unidades produzidas, deve ser investigada e satisfatoriamente contabilizada, antes da liberação.

Art. 219. Após a conclusão de uma operação de embalagem, quaisquer materiais de embalagem codificados não utilizados devem ser destruídos, sendo sua destruição registrada.

Parágrafo único. Caso materiais impressos não codificados retornem ao estoque, um procedimento documentado deve ser seguido.

Seção IX

Produtos acabados

Art. 220. Os produtos acabados devem ser mantidos em quarentena até a sua liberação final, sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

Art. 221. A avaliação de produtos acabados e a documentação necessária antes da liberação do produto para venda está descrita no Capítulo VII desta Resolução.

Art. 222. Após a liberação, os produtos acabados devem ser armazenados como estoque utilizável sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

Seção X

Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos

Art. 223. Os materiais e produtos rejeitados devem ser claramente identificados como tal e armazenados separadamente em áreas restritas.

§ 1º Os materiais e produtos mencionados no caput deste artigo devem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando apropriado, reprocessados ou destruídos.

§ 2º Qualquer ação tomada deve ser aprovada e registrada por pessoal autorizado.

Art. 224. O reprocessamento de produtos rejeitados deve ser um fato excepcional.

§ 1º O reprocessamento de que trata o caput deste artigo deve ser realizado somente se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações forem atendidas e se for feito de acordo com um procedimento definido e autorizado, após a avaliação dos riscos envolvidos.

§ 2º O registro do reprocessamento deve ser mantido.

Art. 225. A recuperação total ou parcial de lotes anteriores que estejam em conformidade com a qualidade requerida para a incorporação em um lote do mesmo produto, em um estágio definido de fabricação, deve ser autorizada antecipadamente.

§ 1º A recuperação de que trata o caput deste artigo deve ser realizada de acordo com um procedimento definido após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer possível efeito no prazo de validade.

§ 2º A recuperação deve ser registrada.

Art. 226. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado, ou na qual um produto recuperado tiver sido incorporado, deve ser levada em consideração pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

Art. 227. Os produtos devolvidos pelo mercado e que deixaram o controle do fabricante devem ser destruídos, a menos que sua qualidade seja satisfatória.

§ 1º Os produtos de que trata o caput deste artigo, cuja qualidade seja satisfatória, podem ser considerados para revenda, reembalagem ou recuperação em um lote subsequente, somente após terem sido avaliados criticamente pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, conforme um procedimento escrito.

§ 2º No que se refere à verificação da qualidade de que trata o caput e o § 1º deste artigo, devem ser levados em consideração nesta avaliação a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento requeridas, sua condição e seu histórico, e o tempo decorrido desde a sua emissão.

§ 3º Quando surgir alguma dúvida sobre a qualidade do produto, este não deve ser considerado adequado para reutilização ou recuperação, embora o reprocesso químico básico para recuperar o ingrediente ativo possa ser possível.

§ 4º Qualquer ação tomada deve ser apropriadamente registrada.

Seção XI

Escassez de produtos devido às restrições de fabricação

Art. 228. O fabricante deve comunicar ao detentor do registro quaisquer restrições nas operações de fabricação que possam resultar em uma restrição anormal no suprimento.

Parágrafo único. A comunicação de que trata o caput deste artigo deve ser realizada oportunamente para facilitar a comunicação da restrição de fornecimento pelo detentor do registro às autoridades competentes, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 18, de 4 de abril de 2014, ou outra que vier a lhe suceder.

CAPÍTULO VII

CONTROLE DE QUALIDADE

Seção I

Introdução

Art. 229. O Controle de Qualidade é responsável pela amostragem, especificações e testes, bem como na organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os testes necessários e relevantes sejam realizados, que os materiais não sejam liberados para uso, nem produtos liberados para venda ou fornecimento, até que sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

Art. 230. O Controle de Qualidade não se limita às operações de laboratório, mas deve estar envolvido em todas as decisões que possam afetar a qualidade do produto.

Art. 231. A independência do Controle de Qualidade da Produção é considerada fundamental para o bom funcionamento do Controle de Qualidade.

Seção II

Disposições gerais

Art. 232. Cada titular de uma autorização de fabricação deve ter um Departamento de Controle de Qualidade.

Art. 233. O Departamento de Controle de Qualidade deve ser independente dos demais departamentos.

Art. 234. O Departamento de Controle de Qualidade deve estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificações e experiência adequadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição.

Art. 235. Os recursos adequados devem ser disponibilizados com o fim de garantir que todas as atividades do Controle de Qualidade sejam executadas de forma efetiva e confiável.

Art. 236. O Departamento de Controle de Qualidade tem as seguintes responsabilidades:

I - estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade;

II - supervisionar o controle da referência e/ou retenção de amostras de materiais e produtos quando aplicável;

III - garantir a correta etiquetagem de recipientes de materiais e produtos;

IV - garantir o monitoramento da estabilidade dos produtos; e

V - participar da investigação de reclamações relacionadas à qualidade do produto.

Parágrafo único. As operações mencionadas neste artigo devem ser realizadas de acordo com procedimentos escritos e, quando necessário, registrados.

Art. 237. A avaliação do produto acabado deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo, mas não limitados a:

I - condições de produção;

II - resultados de testes em processo;

III - revisão da documentação de fabricação (incluindo embalagem);

IV - conformidade com a especificação do produto acabado em sua embalagem primária; e

V - avaliação do produto em sua embalagem final.

Art. 238. O pessoal de Controle de Qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, conforme apropriado.

Seção III

Boas Práticas de laboratório e de controle de qualidade

Art. 239. Os equipamentos de laboratório não podem ser rotineiramente movimentados entre áreas de alto risco, visando evitar a contaminação cruzada acidental.

Art. 240. O laboratório de microbiologia deve ser organizado de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada.

Art. 241. O pessoal, instalações e equipamentos dos laboratórios devem ser apropriados às tarefas impostas pela natureza e escala das operações de fabricação.

Art. 242. O uso de laboratórios externos, em conformidade com os princípios detalhados no restante desta Resolução, pode ser aceito por motivos particulares, desde que seja declarado nos registros de Controle de Qualidade.

Subseção I

Documentação

Art. 243. Os seguintes documentos devem estar prontamente disponíveis para o Departamento de Controle de Qualidade:

I - especificações;

II - procedimentos descrevendo a amostragem, testes, registros (incluindo planilhas de teste e/ou livros de registro do laboratório), e sua respectiva verificação;

III - procedimentos e registros de calibração/qualificação de instrumentos e manutenção de equipamentos;

IV - procedimento para a investigação de resultados fora de especificação e fora de tendência;

V - relatórios de testes e/ou certificados de análise;

VI - dados de monitoramento ambiental (ar, água e outras utilidades), quando necessário; e

VII - registros de validação de métodos de análise, quando aplicável.

Art. 244. Qualquer documentação de Controle de Qualidade relativa a um registro de lote deve ser mantida de acordo com os requisitos de retenção de documentos desta Resolução.

Art. 245. Alguns tipos de dados, tais como resultados de testes, rendimentos, controles ambientais, devem ser registrados de maneira a permitir a avaliação de tendência.

Parágrafo único. Quaisquer dados fora da tendência ou da especificação devem ser abordados e sujeitos a investigação.

Art. 246. Além das informações que fazem parte da documentação do lote, outros dados brutos, como livros e ou registros de laboratório, devem ser mantidos e prontamente disponibilizados.

Subseção II

Amostragem

Art. 247. A amostragem deve ser realizada e registrada de acordo com procedimentos escritos e aprovados, contendo:

I - o método de amostragem;

II - o equipamento a ser utilizado;

III - a quantidade da amostra a ser colhida;

IV - instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;

V - o tipo e a condição do recipiente de amostra a ser usado;

VI - a identificação dos recipientes amostrados;

VII - quaisquer precauções especiais a serem observadas, especialmente no que diz respeito à amostragem de materiais estéreis ou nocivos;

VIII - as condições de armazenamento; e

IX - instruções para a limpeza e o armazenamento de equipamentos de amostragem.

Art. 248. As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos do qual são retiradas.

Art. 249. Outras amostras também podem ser coletadas para monitorar a parte mais estressada de um processo, tais como o início ou fim de um processo.

Art. 250. O plano de amostragem utilizado deve ser adequadamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.

Art. 251. Os recipientes das amostras devem ser rotulados indicando o conteúdo, com o número do lote, a data de amostragem e os recipientes dos quais as amostras foram retiradas.

Art. 252. Os recipientes devem ser gerenciados de maneira a minimizar o risco de mistura e proteger as amostras de condições adversas de armazenamento.

Subseção III

Análises

Art. 253. Os métodos analíticos devem ser validados.

Art. 254. Um laboratório que estiver usando um método analítico e que não realizou a validação original, deve verificar a adequabilidade do método de teste durante sua transferência.

Art. 255. Todos os testes descritos no registro ou na especificação devem ser realizados de acordo com os métodos aprovados.

Parágrafo único. Os resultados obtidos dos testes devem ser registrados.

Art. 256. Os resultados dos parâmetros identificados como atributos críticos de qualidade devem ser analisados quanto a tendências e verificados, visando garantir que sejam consistentes entre si.

Art. 257. Quaisquer cálculos devem ser examinados criticamente.

Art. 258. Os testes realizados devem ser registrados, e os registros devem conter, minimamente, os seguintes dados:

I - nome do material ou produto e, quando aplicável, forma farmacêutica;

II - número do lote e, se for caso, fabricante e/ou fornecedor;

III - referências às especificações relevantes e procedimentos de teste;

IV - resultados de testes, incluindo observações e cálculos, e referência a quaisquer certificados de análise;

V - datas dos testes;

VI - iniciais ou rubricas das pessoas que realizaram o teste;

VII - iniciais das pessoas que verificaram os testes e os cálculos, quando apropriado;

VIII - declaração clara de aprovação ou reprovação (ou outra decisão de status) e a assinatura datada da pessoa responsável designada; e

IX - referência aos equipamentos utilizados.

Art. 259. Todos os controles em processo, incluindo aqueles feitos na área de produção pelo pessoal de produção, devem ser executados de acordo com os métodos aprovados pelo Controle de Qualidade e os resultados registrados.

Art. 260. A qualidade dos reagentes de laboratório, soluções, vidrarias, padrões de referência e meios de cultura deve ser especificada.

§ 1º Os materiais de que trata o caput deste artigo devem ser preparados e controlados de acordo com procedimentos escritos.

§ 2º As verificações e testes realizados nos materiais de que trata o caput deste artigo devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

Art. 261. As substâncias químicas de referência devem ser adequadas para o uso pretendido.

§ 1º As substâncias químicas de referência devem ser preparadas e controladas de acordo com procedimentos escritos.

§ 2º As verificações e testes realizados com as substâncias químicas de referência devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

§ 3º A qualificação e certificação das substâncias químicas de referência devem ser claramente declaradas e documentadas.

Art. 262. Sempre que existirem substâncias químicas de referência farmacopeicas de uma fonte oficialmente reconhecida, estas devem, preferencialmente, ser usadas como substâncias químicas de referência primária, a menos que tecnicamente justificado.

§ 1º O uso de substâncias químicas de trabalho é permitido, desde que sua rastreabilidade até as substâncias químicas de referência tenha sido demonstrada e documentada.

§ 2º As substâncias químicas de referência farmacopeicas compendiais devem ser usadas para o propósito descrito na monografia apropriada.

Art. 263. Os reagentes de laboratório, as soluções, as substâncias químicas de referência e os meios de cultura devem ser identificados com a data de preparação e abertura e a assinatura da pessoa que os preparou.

§ 1º A data de validade dos reagentes e meios de cultura deve ser indicada no rótulo, juntamente com as condições de armazenamento específicas.

§ 2º Para soluções volumétricas, a última data de padronização e o último fator de correção devem ser indicados.

Art. 264. Quando necessário, a data de recebimento de qualquer substância usada para testes, como reagentes, soluções, substâncias químicas de referências e padrões, deve ser indicada no recipiente.

Parágrafo único. Instruções de uso e armazenamento devem ser seguidas.

Art. 265. Pode ser necessária a realização de um teste de identificação e outros testes em reagentes antes de seu uso.

Art. 266. O meio de cultura deve ser preparado de acordo com os requisitos do fabricante do meio, a menos que tecnicamente justificado.

Art. 267. O desempenho de todos os meios de cultura deve ser verificado antes do uso.

Art. 268. Os meios de cultura e as cepas microbiológicas usadas devem ser descontaminados, segundo um procedimento padrão, e descartados de maneira a evitar a contaminação cruzada e a retenção de resíduos.

Art. 269. A validade dos meios microbiológicos em uso deve ser estabelecida, documentada e tecnicamente justificada.

Art. 270. Os animais utilizados em testes, quando apropriado, devem ser colocados em quarentena antes de serem utilizados.

§ 1º Os animais devem ser mantidos e controlados de maneira a garantir sua adequação para o uso pretendido.

§ 2º Os animais devem ser identificados, e os registros adequados devem ser mantidos, mostrando o histórico de seu uso.

Seção IV

Programa de estabilidade de acompanhamento

Art. 271. Após a comercialização, a estabilidade do medicamento deve ser monitorada de acordo com um programa contínuo e adequado que permita a detecção de qualquer questão de estabilidade associada à formulação.

Art. 272. O objetivo do programa de estabilidade de acompanhamento é monitorar o produto durante sua vida útil e determinar se o produto permanece dentro das especificações sob as condições de armazenamento presentes no rótulo.

Art. 273. O programa de estabilidade de acompanhamento aplica-se, principalmente, ao medicamento na embalagem em que é vendido, mas também deve ser considerada a inclusão de produtos a granel no programa.

Art. 274. O impacto sobre a estabilidade do produto embalado deve ser avaliado e estudado sob as condições de estabilidade de longa duração quando o produto a granel é armazenado por um longo período antes de ser embalado e/ou expedido de um local de fabricação para um local de embalagem.

§ 1º Deve ser avaliada a estabilidade dos intermediários que são armazenados e utilizados durante períodos prolongados.

§ 2º Deve ser avaliada a estabilidade do produto reconstituído caso esta seja impactada pelas condições de armazenamento de produto a granel.

Art. 275. O programa de estabilidade de acompanhamento deve ser descrito em um protocolo.

Art. 276. Os equipamentos utilizados para o programa de estabilidade de acompanhamento, câmaras de estabilidade, entre outros, devem ser qualificados e mantidos de acordo com os requisitos desta Resolução.

Art. 277. O protocolo para um programa de estabilidade de acompanhamento deve se estender até o final do período de validade, devendo incluir, mas não se limitando, aos seguintes parâmetros:

I - número de lote(s) por concentração e tamanhos de lotes diferentes, se aplicável;

II - métodos de ensaio físico, químico, microbiológico e biológico pertinentes;

III - critérios de aceitação;

IV - referência a métodos de análise;

V - descrição do(s) sistema(s) de fechamento de embalagem;

VI - intervalos de teste (pontos de análise);

VII - descrição das condições de armazenamento, sendo que devem ser utilizadas as condições padronizadas no regulamento específico vigente; e

VIII - outros parâmetros aplicáveis específicos do medicamento.

Art. 278. O conjunto de parâmetros avaliados no protocolo para o programa de estabilidade de acompanhamento pode ser diferente do estudo inicial de estabilidade de longa duração, conforme apresentado no dossiê de registro, desde que devidamente justificado e documentado no protocolo.

Art. 279. O número de lotes e a frequência de testes devem fornecer uma quantidade suficiente de dados a fim de permitir a análise de tendências.

Art. 280. Ao menos um lote por ano de produtos fabricados em todas as concentrações e em todos os tipos de embalagens primárias, deve ser incluído no programa de estabilidade, a menos que se justifique o contrário.

Art. 281. A frequência dos testes pode ser alterada, considerando uma relação de risco-benefício, para os produtos em que a estabilidade de acompanhamento exija a realização de testes em animais e não existam métodos alternativos adequados.

Art. 282. Os princípios de agrupamento e matrização podem ser aplicados aos estudos de estabilidade, caso seja cientificamente justificado no protocolo.

Art. 283. Situações específicas podem requerer a inclusão de lotes adicionais no programa de estabilidade de acompanhamento, dentre elas:

I - na ocorrência de alterações ou desvios significativos relacionados ao processo ou à embalagem; e

II - na ocorrência de operações de reprocesso ou recuperação.

Art. 284. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser disponibilizados ao pessoal-chave e, em particular, o Responsável Técnico.

Art. 285. Quando os estudos de estabilidade de acompanhamento forem realizados em um local diferente do local de fabricação do produto a granel ou terminado, deve haver um acordo por escrito entre as partes envolvidas.

Art. 286. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser disponibilizados no local de fabricação, para análise por parte da autoridade competente.

Art. 287. Devem ser investigadas as tendências atípicas significativas ou os resultados fora de especificação.

Art. 288. Qualquer resultado confirmado fora de especificação, ou com tendência negativa significativa, que afete os lotes de produtos liberados para o mercado, deve ser comunicado às autoridades competentes.

Art. 289. O possível impacto nos lotes no mercado deve ser considerado em consulta com as autoridades competentes.

Art. 290. Deve ser escrito e mantido um resumo de todos os dados gerados, incluindo quaisquer conclusões intermediárias sobre o programa de estabilidade de acompanhamento.

Parágrafo único. O resumo de que trata o caput deste artigo deve ser submetido a revisões periódicas.

Seção V

Transferência técnica de métodos analíticos

Art. 291. Antes de ser iniciada a transferência de um método analítico, deve ser verificado se este está em conformidade com o aprovado no registro do produto ou dossiê técnico pertinente.

Art. 292. A validação original do(s) método(s) de análise deve ser revista para garantir a conformidade com o regulamento específico.

Art. 293. Antes de ser iniciado o processo de transferência técnica de um método analítico, deve ser realizada e documentada uma análise de falhas para identificar qualquer necessidade de validação suplementar.

Art. 294. A transferência de métodos analíticos de um laboratório para outro deve ser descrita em um protocolo detalhado.

Art. 295. O protocolo de transferência deve incluir, mas não se limitar, aos seguintes parâmetros:

I - identificação dos ensaios a serem realizados e do(s) método(s) de ensaio pertinente(s) sendo transferidos;

II - identificação dos requisitos adicionais de treinamento;

III - identificação de padrões e amostras a serem testadas;

IV - identificação de quaisquer condições especiais de transporte e armazenamento dos itens de teste; e

V - os critérios de aceitação que devem ser baseados no atual estudo de validação da metodologia e sua relação com o regulamento específico vigente.

Art. 296. Os desvios do protocolo devem ser investigados antes do encerramento do processo de transferência de metodologia.

Art. 297. O relatório de transferência deve documentar o resultado comparativo do processo e deve identificar os pontos que requeiram qualquer necessidade de revalidação original.

CAPÍTULO VIII

ATIVIDADES TERCEIRIZADAS

Seção I

Introdução

Art. 298. Qualquer atividade terceirizada, cujo escopo esteja sujeito às BPF, deve ser adequadamente definida, acordada e controlada, a fim de evitar mal-entendidos que possam resultar em um produto ou operação de qualidade insatisfatória.

Art. 299. Deve haver um contrato escrito entre o Contratante e o Contratado, que estabeleça claramente as funções e responsabilidades de cada parte.

Art. 300. O Sistema da Qualidade do Contratante deve descrever claramente a forma como a pessoa delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica exerce sua autoridade na liberação de cada lote de produto.

Seção II

Disposições gerais

Art. 301. Deve haver um contrato escrito que englobe as atividades terceirizadas, os produtos ou operações a que estão relacionados e quaisquer acordos técnicos firmados em relação a eles.

Parágrafo único. Todos os preparativos para as atividades terceirizadas, incluindo quaisquer alterações propostas nos dispositivos técnicos ou outros, devem estar de acordo com as regulamentações em vigor e com o registro do produto.

Art. 302. Quando o detentor de registro do produto e o fabricante do produto não forem a mesma pessoa jurídica, devem ser firmados acordos apropriados, seguindo o disposto neste capítulo.

Seção III

Contratante

Art. 303. O Sistema da Qualidade do Contratante deve incluir o controle e revisão de quaisquer atividades terceirizadas.

Art. 304. O contratante é responsável por garantir que sejam implementados processos para assegurar o controle das atividades terceirizadas.

Parágrafo único. Os processos de que trata o caput deste artigo devem incorporar princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade e contemplar os seguintes aspectos:

I - antes de terceirizar as atividades, o Contratante é responsável por avaliar a legalidade, a adequação e a competência do Contratado para realizar com sucesso as atividades terceirizadas;

II - o Contratante é responsável por assegurar por meio do contrato que os princípios e diretrizes de BPF, conforme interpretados nesta norma, sejam seguidos;

III - o Contratante deve fornecer ao Contratado todas as informações e conhecimentos necessários para realizar as operações contratadas corretamente de acordo com as normas vigentes e com o registro do produto em questão;

IV - o Contratante deve garantir que o Contratado seja comunicado de quaisquer problemas associados ao produto ou ao trabalho, que possam representar um risco para suas instalações, equipamentos, pessoal, outros materiais ou outros produtos; e

V - o Contratante deve monitorar e revisar o desempenho do Contratado e a identificação e implementação de qualquer melhoria necessária.

Art. 305. O Contratante é responsável por revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas.

Art. 306. O Contratante deve assegurar, por conta própria ou com base na confirmação da Unidade de Qualidade do Contratado, que todos os produtos e materiais entregues a ele pelo Contratado foram processados de acordo com as BPF e segundo o registro do produto.

Seção IV

Contratado

Art. 307. O Contratado deve possuir as condições necessárias para executar satisfatoriamente o trabalho solicitado pelo Contratante, por meio de instalações adequadas, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competentes.

Art. 308. O Contratado deve assegurar que todos os produtos, materiais e conhecimentos a ele entregues sejam adequados para o propósito a que se destinam.

Art. 309. O Contratado não deve repassar a terceiros qualquer trabalho confiado a ele sob o contrato, sem a prévia avaliação e aprovação do Contratante.

Parágrafo único. Acordos firmados entre o Contratado e qualquer terceiro devem assegurar que a informação e o conhecimento, incluindo aqueles oriundos da avaliação da adequação do terceiro, sejam disponibilizados da mesma forma que entre o Contratado e o Contratante.

Art. 310. É vedado ao contratado a realização de alterações não autorizadas, fora dos termos do Contrato, que possam afetar adversamente a qualidade das atividades terceirizadas para o Contratante.

Art. 311. O Contratado deve estar ciente que as atividades terceirizadas, inclusive a análise de contratos, podem estar sujeitas a inspeção pelas autoridades competentes.

Seção V

Contrato

Art. 312. Deve ser elaborado contrato entre o Contratante e o Contratado, no qual estejam especificadas suas respectivas responsabilidades e processos de comunicação relacionados às atividades terceirizadas.

Art. 313. Os aspectos técnicos do contrato devem ser elaborados por pessoas competentes e adequadamente informadas sobre atividades terceirizadas relacionadas e acerca das Boas Práticas de Fabricação.

Art. 314. Todos os acordos firmados para atividades terceirizadas devem atender às regulamentações em vigor, ao registro do produto em questão e deve haver concordância dos termos por ambas as partes.

Art. 315. O contrato deve descrever claramente qual das partes é responsável pela condução de cada etapa da atividade terceirizada, por exemplo, da gestão do conhecimento, transferência de tecnologia, cadeia de suprimentos, subcontratação, qualidade e compra de materiais, teste e liberação de materiais, bem como a realização de controles de produção e qualidade, incluindo controles em processo, amostragem e análise.

Art. 316. Todos os registros relacionados às atividades terceirizadas, tais como a fabricação, os registros analíticos e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos ou estar disponíveis para o Contratante.

Art. 317. Quaisquer registros pertinentes para a avaliação da qualidade de um produto no caso de reclamações, suspeitas de desvios, ou informações para a investigação de suspeita de falsificação devem estar acessíveis e especificados em procedimentos específicos do Contratante.

Art. 318. O contrato deve permitir que o Contratante audite atividades terceirizadas executadas pelo Contratado, ou seus subcontratados mutuamente acordados.

CAPÍTULO IX

RECLAMAÇÕES E RECOLHIMENTO DO PRODUTO

Seção I

Introdução

Art. 319. Deve haver um sistema e procedimentos apropriados para registrar, avaliar, investigar e revisar reclamações, incluindo possíveis desvios de qualidade; e, se necessário, para recolhimento dos medicamentos destinados a uso humano, incluindo os experimentais, de forma efetiva e imediata, da rede de distribuição.

Art. 320. Os princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade devem ser aplicados à investigação e avaliação de desvios de qualidade, e ao processo de tomada de decisão para ações corretivas, preventivas e outras ações de redução de riscos em relação ao produto.

Art. 321. Quando evidenciado desvio de qualidade de medicamento, a autoridade sanitária deve ser informada, conforme legislação específica, quando do desvio possa decorrer recolhimento do produto ou redução na oferta deste ao mercado.

Art. 322. No caso de atividades terceirizadas, deve haver contrato no qual estão descritos o papel e as responsabilidades do fabricante, do detentor do registro e/ou do patrocinador e de quaisquer outros terceiros pertinentes em relação à avaliação, tomada de decisões, disseminação de informações e implementação de ações de redução de riscos relativos a um produto defeituoso.

Parágrafo único. O contrato de que trata o caput deste artigo deve abordar a maneira de se contatar os responsáveis em cada parte para a gestão de desvios de qualidade e de questões de recolhimento.

Seção II

Pessoal e organização

Art. 323. Pessoal adequadamente treinado e experiente deve ser responsável por gerenciar investigações de reclamações e defeitos de qualidade e por decidir as medidas a serem tomadas, a fim de gerir qualquer risco potencial apresentado por essas questões, incluindo recolhimentos.

§ 1º O pessoal de que trata o caput deste artigo deve ser independente da organização de vendas e marketing, a menos que haja uma justificativa plausível para outro procedimento.

§ 2º Se o Responsável Técnico pela certificação para liberação do lote ou lotes em questão não fizer parte da equipe responsável pelas ações de que trata o caput deste artigo, ele deve ser formalmente informado sobre quaisquer investigações, ações de redução de risco e operações de recolhimento, em tempo hábil.

Art. 324. Devem ser disponibilizados pessoal treinado e recursos suficientes para o manuseio, avaliação, investigação e revisão de reclamações e desvios de qualidade, visando implementar quaisquer ações de redução de riscos.

Parágrafo único. Deve ser disponibilizado pessoal treinado e recursos suficientes para a gestão de interações com as autoridades sanitárias dos países com as quais a empresa tenha relações comerciais.

Art. 325. O uso de equipes interdisciplinares deve ser considerado, incluindo pessoal adequadamente treinado em Gerenciamento da Qualidade.

Art. 326. Nas situações em que o tratamento de reclamações e desvios de qualidade for gerenciado de forma centralizada dentro de uma organização, as funções e responsabilidades relativas das partes envolvidas devem ser documentadas.

Parágrafo único. O gerenciamento centralizado não deve, no entanto, resultar em atrasos na investigação e no gerenciamento da problemática.

Seção III

Procedimentos para tratamento e investigação de reclamações, incluindo possíveis desvios de qualidade

Art. 327. Deve haver procedimentos escritos descrevendo as ações a serem tomadas após o recebimento de uma reclamação.

Art. 328. Todas as reclamações devem ser documentadas e avaliadas visando a identificação se representam um possível desvio de qualidade ou outro problema.

Art. 329. Deve-se dar atenção especial ao recebimento de uma reclamação ou suspeita de desvio de qualidade relacionado à falsificação.

Art. 330. As reclamações que não indicarem um desvio de qualidade, mas que representarem um possível efeito adverso, devem ser documentadas e comunicadas ao grupo ou pessoa responsável pela investigação e gerenciamento de reclamações dessa natureza.

Art. 331. Devem existir procedimentos para facilitar um pedido de investigação da qualidade de um lote de um medicamento, a fim de apoiar uma investigação sobre a notificação de um evento adverso suspeito.

Art. 332. Quando uma investigação de desvio de qualidade for iniciada, devem ser implementados procedimentos para abordar, minimamente, os seguintes itens:

I - descrição do desvio de qualidade relatado;

II - determinação da extensão do desvio de qualidade;

III - verificação ou teste de amostras de referência e/ou de retenção e, em certos casos, uma revisão do registro de produção do lote, o registro de certificação do lote e os registros de distribuição do lote (especialmente para produtos sensíveis à temperatura);

IV - necessidade de se solicitar uma amostra ou devolução do produto defeituoso do reclamante e, quando uma amostra for fornecida, deve ser realizada avaliação apropriada;

V - avaliação do(s) risco(s) apresentado(s) pelo desvio de qualidade, com base em sua gravidade e extensão;

VI - processo de tomada de decisão a ser adotado, com relação à necessidade potencial de ações de redução de risco a serem tomadas na rede de distribuição, como recolhimentos de lote ou de produto ou outras ações;

VII - avaliação do impacto que qualquer ação de recolhimento pode ter sobre a disponibilização do medicamento a pacientes em qualquer mercado afetado, e a necessidade de se notificar as autoridades competentes sobre esse impacto;

VIII - comunicações internas e externas que devem ser realizadas em relação a um desvio de qualidade e sua investigação;

IX - identificação da(s) potencial(ais) causa(s) raiz(es) do desvio de qualidade; e

X - necessidade de Ações Corretivas e Preventivas (CAPAs) apropriadas a serem identificadas e implementadas para a questão, bem como para a avaliação da eficácia dessas CAPAs.

Seção IV

Investigação e tomada de decisão

Art. 333. As informações relatadas em relação a possíveis desvios de qualidade devem ser registradas, incluindo todos os detalhes originais.

Art. 334. A validade e a extensão de todos os desvios de qualidade relatados devem ser documentadas e avaliadas de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade, a fim de apoiar decisões relativas ao nível das investigações e ações adotadas.

Art. 335. Se um desvio de qualidade for identificado em um lote, deve-se considerar a verificação de outros lotes e, em alguns casos, de outros produtos, a fim de determinar se eles também foram afetados.

Parágrafo único. Outros lotes que possam conter partes ou componentes do lote com desvio devem ser investigados.

Art. 336. As investigações sobre desvios de qualidade devem incluir revisão de registros de desvios de qualidade anteriores ou qualquer outra informação relevante para qualquer indicativo de problemas específicos ou recorrentes que exijam atenção e, possivelmente, outras ações regulamentares.

Art. 337. As decisões tomadas durante e após as investigações sobre desvios de qualidade devem refletir o nível de risco apresentado pelo desvio, bem como a gravidade de qualquer não conformidade encontrada em relação ao registro, às especificações do produto ou às Boas Práticas de Fabricação.

§ 1º A temporalidade das ações de que trata o caput deste artigo deve ser apropriada e correlacionada com o nível de risco do desvio para assegurar que a segurança dos pacientes é mantida.

§ 2º Ações para redução do risco devem fazer parte do processo de tomada de decisão, dentro de um período apropriado, mesmo que as informações necessárias para a compreensão da natureza e extensão do desvio não estejam presentes no início da investigação.

§ 3º Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de um desvio de qualidade devem ser documentadas.

Art. 338. Os desvios de qualidade devem ser comunicados oportunamente pelo fabricante ao detentor do registro/patrocinador e a todas as autoridades sanitárias pertinentes, nos casos em que o desvio de qualidade puder vir a resultar no recolhimento do produto ou em desabastecimento de mercado.

Seção V

Análise da causa raiz e ações corretivas e preventivas

Art. 339. A análise da causa raiz deve ser aplicada durante a investigação de desvios de qualidade.

Parágrafo único. Nos casos em que a(s) causa(s) raiz(es) verdadeira(s) do desvio de qualidade não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a possibilidade de identificar a(s) causa(s) raiz(es) mais provável(is) e abordá-la(s).

Art. 340. Quando houver suspeita de erro humano ou este for identificado como a causa de um desvio de qualidade, este deve ser formalmente justificado para garantir que causas reais relacionadas aos processos, procedimentos ou sistemas não sejam mascaradas e negligenciadas.

Art. 341. Ações corretivas e preventivas apropriadas devem ser elaboradas e adotadas em resposta aos desvios de qualidade.

Parágrafo único. A efetividade das ações corretivas e preventivas deve ser monitorada e avaliada.

Art. 342. Os registros de desvios de qualidade devem ser regularmente revisados e análises de tendência devem ser regularmente aplicadas para a indicação de desvios recorrentes que requeiram atenção adicional.

Seção VI

Recolhimento de produtos e outras ações para a redução dos riscos

Art. 343. Devem existir procedimentos escritos, que sejam regularmente revistos e atualizados, para a determinação das atividades de recolhimento e de outras ações de mitigação de riscos.

Art. 344. Após um produto ter sido distribuído ao mercado, qualquer retirada da rede de distribuição em decorrência de desvio de qualidade deve ser considerada e gerenciada como um recolhimento.

Parágrafo único. O recolhimento não se aplica à recuperação ou devolução de amostras do produto da rede de distribuição para facilitar uma investigação sobre um problema ou desvio de qualidade.

Art. 345. Deve haver a capacidade de realização das operações de recolhimento a qualquer momento.

Parágrafo único. Em certos casos, pode ser necessário iniciar as operações de recolhimento, visando proteger os pacientes, antes da determinação das causas raízes e compreensão da extensão do desvio.

Art. 346. Os registros de distribuição de lote/produto devem estar prontamente disponíveis para as pessoas responsáveis pelo recolhimento.

Art. 347. Os registros de distribuição devem conter informações suficientes sobre atacadistas e clientes diretamente abastecidos, mesmo quando se trate de produtos exportados e amostras médicas.

Art. 348. No caso de medicamentos destinados a ensaios clínicos, todos os locais de ensaio devem ser identificados e os países de destino devem ser indicados.

§ 1º No caso de medicamentos destinados a ensaios clínicos para o qual tenha sido emitido um registro sanitário, o fabricante do medicamento deve, em cooperação com o patrocinador do estudo, informar o detentor do registro de qualquer defeito de qualidade que possa estar relacionado com o medicamento autorizado.

§ 2º O patrocinador deve implementar um procedimento para a rápida revelação dos produtos submetidos a estudos randomizados cegos, quando isso for necessário para um recolhimento efetivo.

§ 3º O patrocinador deve garantir que o procedimento divulgue a identidade do produto em teste no estudo randomizado cego à medida em que isto for estritamente necessário ao recolhimento.

Art. 349. Deve ser realizada uma análise sobre a extensão da ação de recolhimento na rede de distribuição do produto, que considere os riscos ao paciente, após consulta à autoridade sanitária.

Art. 350. A autoridade sanitária deve ser informada nos casos em que uma ação de recolhimento proposta não seja executada pelo fato de o prazo de validade do medicamento estar expirado.

Art. 351. Todas as autoridades sanitárias interessadas devem ser informadas com antecedência nos casos em que exista a intenção do recolhimento.

§ 1º Em situações muito graves, isto é, naquelas com o potencial de causar sérios impactos à saúde do paciente, pode ser necessário tomar medidas rápidas de redução de risco antes de se notificar as autoridades competentes.

§ 2º Sempre que possível, deve-se acordar as medidas com as autoridades competentes, antes da sua execução.

Art. 352. Deve-se considerar se a ação de recolhimento proposta pode afetar diferentes mercados de diferentes maneiras, e, se este for o caso, devem ser desenvolvidas e discutidas as ações apropriadas de redução de risco específicas do mercado com as autoridades sanitárias competentes.

Art. 353. Deve ser considerado o risco de desabastecimento de um medicamento que não tenha uma alternativa registrada levando em conta o seu uso terapêutico, antes de se decidir sobre uma medida de redução do risco como um recolhimento.

Parágrafo único. Qualquer decisão de não se executar uma ação de redução de risco que de outra forma seria necessária deve ser previamente acordada com as autoridades competentes.

Art. 354. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em um local seguro enquanto aguardam uma decisão sobre seu destino.

Parágrafo único. Deve-se emitir e documentar uma disposição formal de todos os lotes recolhidos.

Art. 355. A justificativa para qualquer decisão de reprocesso dos produtos recolhidos deve ser documentada e discutida com a autoridade sanitária.

Art. 356. A extensão do prazo de validade remanescente para qualquer lote reprocessado que possa vir a ser recolocado no mercado deve ser considerada junto à autoridade sanitária.

Art. 357. O progresso do processo de recolhimento deve ser registrado até o encerramento.

Art. 358. Deve ser emitido um relatório final sobre o recolhimento, incluindo uma reconciliação entre as quantidades entregues e recuperadas dos produtos/lotos em questão.

Art. 359. A eficácia do sistema de recolhimento deve ser periodicamente avaliada para a confirmação de que este permanece robusto e adequado ao uso.

§ 1º As avaliações de que trata o caput deste artigo devem ser realizadas durante as horas úteis e não úteis de funcionamento.

§ 2º Ações simuladas de recolhimento devem dispor de avaliação documentada e justificada sobre quando devem ser empregadas.

Art. 360. Em adição aos recolhimentos, outras ações de mitigação de riscos podem ser consideradas para se gerenciar os riscos apresentados pelos desvios de qualidade.

§ 1º As ações de que trata o caput deste artigo podem incluir a emissão de comunicações preventivas aos profissionais de saúde em relação ao uso de um lote potencialmente com desvios.

§ 2º As ações devem ser consideradas caso a caso e devem ser discutidas com as autoridades sanitárias competentes em questão.

CAPÍTULO X

AUTOINSPEÇÃO

Art. 361. Devem ser realizadas autoinspeções a fim de monitorar a implementação e a conformidade com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, e propor as medidas corretivas necessárias.

Art. 362. As questões relacionadas com pessoal, instalações, equipamento, documentação, produção, controle de qualidade, distribuição dos medicamentos, procedimentos para gerenciamento de reclamações e recolhimentos, bem como a autoinspeção, devem ser examinadas em intervalos regulares, seguindo um programa pré-estabelecido com o fim de verificar sua conformidade com os princípios de Garantia da Qualidade.

Art. 363. As autoinspeções devem ser conduzidas de forma independente e detalhada por pessoa(s) competente(s) designada(s) pela empresa.

Parágrafo único. Auditorias independentes, realizadas por especialistas externos, podem ser utilizadas.

Art. 364. Todas as autoinspeções devem ser registradas.

Art. 365. Os relatórios devem conter todas as observações feitas durante as inspeções e, quando aplicável, as propostas com medidas corretivas.

Art. 366. As declarações sobre as ações tomadas posteriormente também devem ser registradas.

CAPÍTULO XI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 367. O inciso VII do art. 8º desta Resolução passou a vigorar em 7 de abril de 2020.

Art. 368. O art. 10 desta Resolução passou a vigorar em 7 de janeiro de 2020.

Art. 369. Os requisitos normativos dos artigos 74, 75, 76 e 77, contidos nesta Resolução não se aplicam às empresas de gases medicinais.

Art. 370. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 172 constante nesta Resolução, são estabelecidos os seguintes prazos:

I - até 7 de abril de 2020, as empresas já devem ter concluído as (re) estruturas/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carreados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

II - até 7 de outubro de 2020, quando da introdução de quaisquer produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já devem ter atendido, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - até 7 de outubro de 2021, as empresas já devem ter cumprido, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

IV - até 7 de outubro de 2022, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais); e

V - até 7 de outubro de 2023, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).

Art. 371. Os requisitos do art. 179 desta Resolução passaram a vigorar para produtos legados em 7 de outubro de 2020.

Parágrafo único. Entende-se por produtos legados aqueles já registrados.

Art. 372. O art. 215 desta Resolução passa a vigorar em 7 de outubro de 2024.

§ 1º As ações descritas abaixo devem dispor de comprovação de execução, de acordo com os prazos estabelecidos a seguir:

I - até 7 de outubro de 2020, já deve ter sido realizada a Elaboração dos Requisitos do Usuário (ERU) e prospecção de fabricantes;

II - até 7 de abril de 2021, já deve ter sido realizada a seleção do fabricante e a Qualificação do Desenho;

III - até 7 de outubro de 2021, já deve ter sido confirmada a compra;

IV - até 7 de outubro de 2023, deve ser realizada a instalação do equipamento; e

V - até 7 de outubro de 2024, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 215 e seu início de operação na rotina.

§ 2º Não devem ser interpretadas como não necessárias as etapas de qualificação não citadas na transitoriedade estipulada no caput e no § 1º e seus incisos deste artigo.

Art. 373. As normas gerais previstas nesta Resolução são complementadas pelas diretrizes específicas publicadas pelas Instruções Normativas vinculadas a esta Resolução.

Art. 374. Fica autorizada a elaboração pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) do documento Perguntas & Respostas Dinâmico das Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, a ser publicado no sítio eletrônico da Anvisa, com a interpretação e orientação técnica, a serem utilizadas durante as inspeções, referente às disposições contidas nesta Resolução e nas Instruções Normativas a ela vinculadas.

Parágrafo único. A primeira versão e posteriores alterações do documento especificado no caput deste artigo deste artigo devem ser apresentadas e aprovadas em Reunião Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Art. 375. A classificação dos estabelecimentos fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos quanto ao cumprimento das Boas Práticas é estabelecida pelos respectivos Procedimentos Operacionais Padrão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária harmonizados em nível tripartite e publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 376. A Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, conforme requisitos desta Resolução, das Instruções Normativas a esta vinculadas e da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014, ou outra que vier a lhe suceder, tem os critérios de concessão ditados pelos respectivos Procedimentos Operacionais Padrão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária harmonizados em nível tripartite e publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

Parágrafo único. As linhas de produção que devem constar no certificado são estabelecidas por Procedimentos Operacionais Padrão da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária e publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 377. No que se refere aos insumos farmacêuticos ativos denominados como atípicos, a falta de comprovação da conformidade com as Boas Práticas de Fabricação deve ser justificada observando os princípios do Gerenciamento de Risco na Qualidade, a fim de possibilitar o uso do material na fabricação de medicamentos.

§ 1º A premissa da possibilidade de uso dos insumos citados no caput deste artigo recai na sua indisponibilidade no mercado como um insumo farmacêutico.

§ 2º Como justificativa para o não cumprimento integral das boas práticas pertinentes, deve constar a comprovação de que o referido insumo é na prática encontrado apenas como, por exemplo, um insumo da indústria alimentícia ou cosmética.

§ 3º A avaliação de risco da utilização deste insumo farmacêutico atípico na fabricação de medicamentos deve considerar até que ponto as Boas Práticas de Fabricação aplicáveis foram seguidas pelo fabricante e, conseqüentemente, a aceitabilidade dos riscos associados aos pontos não seguidos.

§ 4º A ausência de informação, a dificuldade de acesso ao fabricante do insumo farmacêutico ativo atípico ou questões comerciais não justificam a utilização dos referidos insumos sem o devido Gerenciamento do Risco.

Art. 378. O descumprimento às determinações desta Resolução sujeitará o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, e demais legislações complementares, sem prejuízo das sanções administrativas, civis e penais cabíveis.

Art. 379. Ficam revogadas:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019;

II - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 388, de 26 de maio de 2020; e

III - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 580, de 26 de novembro de 2021.

Art. 380. Esta Resolução entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.



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

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA ANVISA - RDC Nº 870, DE 17 DE MAIO DE 2024

(Publicada no DOU nº 97, de 21 de maio de 2024)

Dispõe sobre a notificação, o registro e as mudanças pós-registro de gases medicinais enquadrados como medicamentos.

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. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 15 de maio de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo e abrangência

Art. 1º Esta Resolução tem como objetivo estabelecer os requisitos mínimos para a notificação, o registro e as mudanças pós-registro de gases medicinais enquadrados como medicamentos.

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos gases medicinais industrializados enquadrados como medicamentos, de uso em serviços de saúde ou em domicílios.

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica aos gases medicinais produzidos por meio de sistemas concentradores de oxigênio em serviços de saúde ou em domicílios para uso próprio.

Seção II

Definições

Art. 3º Para os fins desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I- mudança de implementação imediata: mudança pós-registro para a qual a Anvisa concede autorização prévia para sua imediata implementação pela empresa mediante a inclusão, no HMP ou na petição protocolada individualmente, de todas as provas satisfatórias requeridas para a modificação, conforme disposto nesta Resolução;



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

II- apresentação comercial: cada uma das opções em que o gás medicinal é disponibilizado no mercado, considerando as características de volume, concentração, acondicionamento e forma farmacêutica;

III- caminhão-tanque: veículo contendo um recipiente de grande porte afixado para o transporte de líquidos criogênicos;

IV- Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de gases medicinais: documento emitido pela Anvisa atestando que determinado estabelecimento cumpre com as Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais dispostas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 30 de março de 2022, e Instrução Normativa - IN nº 129, de 30 de março de 2022, ou outra(s) que vier(em) a lhe(s) substituir;

V- cilindro: recipiente transportável e pressurizado com capacidade medida em volume de água que não exceda 150 litros;

VI- empresa notificadora: empresa responsável pela notificação do gás medicinal;

VII- empresa detentora do registro: empresa responsável pelo registro do gás medicinal;

VIII- envasadora: estabelecimento que promova o envase (enchimento) de recipientes como cilindros e tanques criogênicos móveis, nos quais os produtos se encontram prontos para uso;

IX- fabricante: estabelecimento responsável por quaisquer das etapas de fabricação do gás medicinal, inclusive o envase em cilindros ou tanques criogênicos;

X- gás: substância ou mistura de substâncias cuja pressão de vapor situa-se acima de 300 kPa absoluta a 50 °C ou permanece na forma gasosa a 20 °C na pressão absoluta de 101,3 kPa;

XI- gás componente: cada um dos gases que compõem o gás medicinal;

XII- gás liquefeito: gás na pressão de vapor que permanece parcialmente liquefeito em temperatura acima de -50 °C;

XIII- gás medicinal: gás ou mistura de gases destinados a tratar ou prevenir doenças em humanos ou administrados a humanos para fins de diagnóstico médico ou para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

XIV- gás medicinal sujeito à notificação: gás medicinal constante na lista de gases medicinais sujeitos à notificação, instituída pela Instrução Normativa Anvisa- IN nº 301, de 17 de maio de 2024, ou outra que vier a lhe substituir, com monografia na Farmacopeia Brasileira ou compêndio admitido pela Anvisa, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 511, de 27 de maio de 2021, ou outra que vier a lhe substituir, que dispõem sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros;



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

XV- gás medicinal sujeito ao registro: gás medicinal enquadrado como medicamento não relacionado na lista de gases medicinais sujeitos à notificação;

XVI- gás ou líquido criogênico: gás altamente refrigerado em equilíbrio de fase (líquido e sua pressão de vapor) e com ponto de ebulição menor ou igual a -150 °C na pressão absoluta de 101,3 kPa;

XVII- Histórico de Mudanças do Produto (HMP): formulário no qual deverão ser registradas informações a respeito do histórico anual do gás medicinal registrado;

XVIII- nome do gás medicinal: denominação do gás conforme nomenclatura DCB, seguida pelo complemento "medicinal" e, no caso de misturas de gases, seguida, ainda, pela concentração volume/volume de cada um dos gases componentes;

XIX- nome comercial: nome de marca ou de medicamento atribuído ao gás medicinal pela empresa notificadora ou detentora do registro;

XX- notificação de gases medicinais: comunicação à Anvisa da fabricação, importação ou comercialização dos gases medicinais relacionados na lista de gases medicinais sujeitos à notificação;

XXI- número do lote do gás medicinal: designação impressa na rotulagem de um gás medicinal que permita identificar o lote e, em caso de necessidade, localizar e rever todas as operações de fabricação e inspeção praticadas durante a produção;

XXII- produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

XXIII- recipiente: tanque criogênico, tanque, caminhão-tanque, cilindro, bateria de cilindro ou qualquer outro tipo de embalagem que esteja em contato direto com o gás medicinal;

XXIV- relatório de produção: documento contendo a descrição das etapas de produção, dos equipamentos utilizados e dos controles em processo do gás medicinal;

XXV- sistema concentrador de oxigênio: também conhecido como usina concentradora de oxigênio ou Pressure Swing Adsorption (PSA), é um sistema composto de equipamentos e acessórios que filtra, retém umidade e concentra o oxigênio do ar atmosférico por meio do processo de adsorção molecular;

XXVI- tanque criogênico fixo: recipiente imóvel com isolamento térmico destinado à armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos;

XXVII- tanque criogênico móvel: recipiente móvel com isolamento térmico destinado à armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos, exceto caminhão tanque;
e



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

XXVIII- válvula integrada: válvula acoplada ao regulador de pressão.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A produção e a comercialização de gases medicinais enquadrados como medicamentos devem ser precedidas da notificação ou registro, nos termos desta Resolução.

Art. 5º Apenas as empresas nacionais fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais ou importadoras que possuam Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento, válidos e emitidos pela Anvisa, e que estão devidamente autorizadas e licenciadas pela autoridade sanitária competente, podem notificar ou requerer o registro dos gases medicinais enquadrados como medicamentos.

Art. 6º Os gases medicinais enquadrados como medicamentos somente podem ser produzidos e envasados por empresas nacionais ou estrangeiras em linhas de produção que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais válido e emitido pela Anvisa.

Art. 7º Os cilindros, as válvulas e as válvulas integradas utilizados nos produtos abrangidos por esta Resolução devem atender aos requisitos estabelecidos em normas técnicas de organismos normalizadores oficiais.

Parágrafo único. As válvulas integradas devem, ainda, estar regularizadas junto a Anvisa.

Art. 8º A ausência de quaisquer dos documentos exigidos nesta Resolução deve ser acompanhada de justificativa técnica.

Art. 9º A Anvisa poderá, a seu critério e mediante justificativa técnica, requerer testes e documentos que deverão ser apresentados nos casos não previstos nesta Resolução, ou provas adicionais para comprovação de qualidade, segurança e eficácia dos gases medicinais.

§ 1º Para os gases medicinais sujeitos ao registro, a Anvisa poderá solicitar à empresa os dados brutos dos ensaios não clínicos e clínicos, assim como os dados de qualidade.

§ 2º A exigência de evidências adicionais poderá ocorrer mesmo após a notificação, aprovação do registro ou mudança pós-registro do gás medicinal.

Art. 10. O relatório de ensaios clínicos para fins de registro, quando solicitado, deve conter também as seguintes informações:

I- referências bibliográficas, quando disponíveis; e



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

II- todas as informações clínicas disponíveis, favoráveis e desfavoráveis ao gás medicinal em estudo.

Art. 11. Todos os estudos clínicos conduzidos em território nacional para fins de registro devem seguir a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, ou outra que vier a lhe substituir, que dispõem sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Parágrafo único. A aprovação prévia do desenvolvimento clínico conduzido em território nacional é obrigatória para a utilização dos resultados para fins de registro.

Art. 12. A empresa deverá requerer à Farmacopeia Brasileira a inclusão dos componentes do gás medicinal que ainda não estejam presentes na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB).

Art. 13. Todos os documentos referentes a petições de registro, renovação de registro e mudanças pós-registro devem ser encaminhados de acordo com a RDC nº 25, de 16 de junho de 2011, ou outra que vier a lhe substituir, que dispõem sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa.

Parágrafo único. Quando a submissão da petição não ocorrer por meio eletrônico, uma cópia de todos os documentos em arquivo eletrônico que permita cópia e busca textual deve ser anexada à petição.

CAPÍTULO III

NOTIFICAÇÃO DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO MEDICAMENTOS

Art. 14. A lista de gases medicinais enquadrados como medicamentos sujeitos à notificação, suas indicações, contraindicações, precauções, reações adversas, interações medicamentosas e linhas de produção constam no Anexo da Instrução Normativa Anvisa- IN nº 301, de 17 de maio de 2024, ou outra que vier a lhe substituir.

Art. 15. A notificação de gases medicinais enquadrados como medicamentos, mediante procedimento eletrônico, deve ser realizada em sistema disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 16. Apenas as empresas que atendam ao disposto nos artigos 5º ou 6º desta Resolução podem notificar, fabricar ou envasar gases medicinais.

Art. 17. A notificação está sujeita à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) correspondente à isenção de registro de medicamento.

Art. 18. A notificação deve ser realizada obedecendo integralmente às informações padronizadas no Anexo da IN nº 301, de 2024, ou outra que vier a lhe substituir, e instruída com as seguintes informações:



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

- I- descrição das apresentações;
- II- nome comercial (se houver);
- III- fabricante(s);
- IV- envasador(as);
- V- referência farmacopeica utilizada no controle de qualidade; e

VI- Relatórios de estudos de estabilidade realizados com, no mínimo, 3 (três) lotes do gás medicinal e conduzidos conforme a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, ou outra que vier a lhe substituir, que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos;

VII- layout dos rótulos ou folhetos informativos contendo as informações constantes no Anexo I desta Resolução e IN nº 301, de 2024, ou outra que vier a lhe substituir.

§ 1º Para cada gás medicinal na sua respectiva forma farmacêutica produzido pela empresa deve haver uma notificação.

§ 2º A empresa deve realizar nova notificação sempre que houver inclusões ou alterações em quaisquer informações prestadas por meio do procedimento eletrônico de notificação.

§ 3º Alternativamente, em substituição ao exigido no inciso VI do caput deste artigo, pode ser apresentado o racional técnico baseado em dados de literatura técnico-científica que contemple as informações de estabilidade utilizadas para a definição do prazo de validade proposto para o gás medicinal.

§ 4º Para gases medicinais na forma farmacêutica de líquidos criogênicos, a apresentação dos layouts dos rótulos ou folhetos informativos exigida no inciso VII do caput deste artigo não é obrigatória.

Art. 19. A manutenção da regularização dos gases medicinais enquadrados como medicamentos sujeitos à notificação fica vinculada ao cumprimento dos requisitos desta Resolução e da declaração de interesse na continuidade da comercialização dos gases medicinais a cada 10 (dez) anos, contados a partir do dia de efetivação da notificação junto à Anvisa.

§ 1º O interesse na continuidade da comercialização dos gases medicinais notificados deve ser declarado no sistema eletrônico da Anvisa, nos últimos 6 (seis) meses do decênio de regularização.

§ 2º A ausência da declaração de interesse na continuidade da comercialização resultará no cancelamento da notificação do gás medicinal.



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

§ 3º A empresa responsável pela regularização dos gases medicinais notificados que pretender não mais comercializá-los deve proceder com o cancelamento de suas notificações junto ao sistema eletrônico da Anvisa.

Art. 20. As informações apresentadas na notificação, bem como o conteúdo de toda a documentação apresentada, são de responsabilidade da empresa que realizou a notificação e serão objeto de controle sanitário pela Anvisa, inclusive em inspeções.

Parágrafo único. Caso seja constatada irregularidade na notificação do gás medicinal, a Anvisa efetuará seu cancelamento ou determinará a suspensão cautelar da fabricação do gás medicinal, a depender da gravidade da irregularidade, sem prejuízo das demais sanções administrativas e penais a que a empresa esteja sujeita.

Art. 21. Os gases medicinais notificados devem ser comercializados com rotulagem ou folheto informativo em conformidade com o disposto no Anexo I desta Resolução, ficando dispensados da apresentação de texto de bula.

Art. 22. As misturas contendo gases medicinais previamente notificados pela empresa e elaboradas sob solicitação de serviços de saúde estão isentas de nova notificação desde que sejam fabricadas conforme as Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais dispostas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658, de 2022 e na Instrução Normativa - IN nº 129, de 2022, ou outra(s) que vier(em) a lhe(s) substituir.

Parágrafo único. Os rótulos das misturas de gases medicinais elaboradas sob solicitação de serviços de saúde devem apresentar a razão social, CNPJ e endereço do serviço de saúde no qual a mistura de gases medicinais será utilizada.

Art. 23. As solicitações de inclusão, exclusão ou alteração de informações na lista de gases medicinais sujeitos à notificação devem ser protocoladas na Anvisa por meio de assunto de petição específico e devem ser instruídas conforme disposto no Anexo II desta Resolução.

Parágrafo único. A Anvisa poderá solicitar, a seu critério, bibliografia complementar que auxilie na decisão de inclusão, alteração ou exclusão de informações solicitadas.

Art. 24. A Anvisa disponibilizará em seu endereço eletrônico para consulta a relação dos gases medicinais notificados.

CAPÍTULO IV

REGISTRO DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO MEDICAMENTOS

Art. 25. Estão sujeitos ao registro todos os gases medicinais enquadrados como medicamentos e não relacionados na lista de gases medicinais sujeitos à notificação instituída pela Instrução Normativa Anvisa - IN nº 301, de 2024, ou outra que vier a lhe substituir.



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

Seção I

Documentação de Registro

Art. 26. A empresa deve protocolar uma petição para cada gás medicinal, apresentando os seguintes documentos:

I- índice dos documentos que compõem a petição;

II- formulário de Petição, devidamente preenchido e assinado;

III- comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) e respectiva Guia de Recolhimento da União (GRU), ou comprovante de isenção, quando for o caso;

IV- layout de texto de bula conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, ou outra que vier a lhe substituir, que estabelecem regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde;

V- layout dos rótulos contendo as informações constantes no Anexo III desta Resolução;

VI- documentação técnica de qualidade; e

VII- documentação técnica de segurança e eficácia.

§ 1º No caso de a empresa fabricante do gás medicinal ser diferente da requerente do registro, inclusive nos casos de terceirização de etapas da produção, a empresa fabricante deve atender ao disposto nos §§ 2º e 3º deste artigo e devem ser apresentados, da empresa fabricante, os documentos descritos no inciso VI do caput deste artigo, no que for aplicável.

§ 2º Para registro do gás medicinal, é requerido CBPF válido, emitido pela Anvisa para as linhas de produção nas quais será fabricado e envasado, ou deve ser apresentada cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF.

§ 3º A falta do CBPF válido não impede a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

§ 4º É obrigatório o envio de documentação técnica e legal disposta neste artigo referente a todos os locais de fabricação, caso a empresa solicite o registro de gás medicinal produzido em mais de um local de fabricação concomitantemente.

§ 5º As informações contidas em rótulos, bulas e embalagens devem estar em idioma português.



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

§ 6º No caso de gases medicinais importados, a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do CBPF de gases medicinais deve ser acompanhada de cópia de documento de comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais válido emitido pela autoridade sanitária do país fabricante.

§ 7º A apresentação pelo requerente de qualquer documento técnico não explicitamente solicitado nesta Resolução deve ser acompanhada de justificativa que demonstre a sua relevância para a análise técnica, caso contrário será desconsiderado na análise da petição.

Seção II

Documentação Técnica de Qualidade

Art. 27. A documentação técnica de qualidade deve conter as seguintes informações:

I- sobre o gás medicinal:

a) descrição detalhada sobre a fórmula completa, designando os componentes conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB);

b) informação sobre a quantidade de cada componente da fórmula, suas respectivas funções e compatibilidades;

c) características físico-químicas dos gases componentes: fórmula estrutural, fórmula molecular, massa molecular e forma farmacêutica;

d) descrição do processo de obtenção dos gases componentes: fluxograma do processo de obtenção, incluindo as nomenclaturas, as fórmulas moleculares e as estruturas químicas dos materiais de partida e intermediários; e relação dos solventes, catalisadores e reagentes utilizados, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle;

e) controle de qualidade dos gases componentes: especificações, descrição dos métodos analíticos e laudo de análise emitido pelo fabricante do gás medicinal, acompanhados de referência farmacopeia ou, na sua ausência, de relatórios de validação de método analítico;

f) controle de qualidade do gás medicinal: especificações, descrição dos métodos analíticos e laudo de análise acompanhados de referência farmacopeica ou, na sua ausência, de relatórios de validação de método analítico; e

g) relatórios de estudos de estabilidade realizados com, no mínimo, 3 (três) lotes do gás medicinal e conduzidos conforme a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 2019, ou outra que vier a lhe substituir.



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

II- sobre a produção do gás medicinal:

- a) nomes e responsabilidades das empresas, incluindo terceirizadas, envolvidas na produção e controle de qualidade do gás medicinal;
- b) fluxograma com as etapas do processo de fabricação mostrando onde os materiais entram no processo, identificando os pontos críticos do processo e os pontos de controle, testes intermediários e controle do produto final;
- c) critérios para definição de lote;
- d) descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, os controles em processo e os produtos intermediários;
- e) lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento; e
- f) controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo.

III- sobre o(s) recipiente(s) e válvula(s): caracterização do(s) recipiente(s) e válvula(s), incluindo descrição, desenho detalhado, materiais componentes e especificações.

§ 1º Em cumprimento à alínea "f" do inciso I do caput deste artigo, nos casos em que se tratar de gás medicinal importado, devem ser também apresentados laudos de análise, descrição dos métodos analíticos e respectivos relatórios de validações emitidos pelo importador.

§ 2º Alternativamente, em substituição ao exigido na alínea "g" do inciso I do caput deste artigo, pode ser apresentado o racional técnico baseado em dados de literatura técnico-científica que contemple as informações de estabilidade utilizadas para a definição do prazo de validade proposto para o gás medicinal.

§ 3º Em cumprimento ao inciso II do caput deste artigo, nos casos em que a solicitação de registro se referir a apresentações comerciais com diferentes fórmulas percentuais (volume/volume), fabricadas no mesmo local, com mesmo processo produtivo e equipamentos, deve ser apresentada a documentação referente às formulações de maior e menor razão entre os volumes dos gases componentes.

Art. 28. Na avaliação das petições de registro não serão aceitos documentos técnicos, como relatórios de produção, laudos de controle de qualidade, entre outros, referentes a lotes produzidos em período sem comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais.



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

Seção III

Documentação Técnica de Segurança e Eficácia

Art. 29. A documentação técnica de segurança e eficácia de um gás medicinal sujeito ao registro deve conter as seguintes informações:

I- relatório de ensaios não-clínicos e de ensaios clínicos fase I, II e III.

II- informações, quando disponíveis, sobre eventuais compromissos assumidos junto a outras autoridades reguladoras quanto à realização de estudos complementares de segurança clínica, eficácia clínica, farmacologia clínica ou toxicologia não-clínica; e

III - plano de gerenciamento de risco.

§ 1º Alternativamente, em substituição ao exigido no inciso I do caput deste artigo, podem ser apresentados dados de literatura técnico-científica que contemplem as informações de segurança e eficácia.

§ 2º Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do gás medicinal, a empresa pode submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

§ 3º No caso de gases medicinais comercializados em outros países, deverá ser apresentado, junto ao pedido de registro, o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco atualizado do gás medicinal.

CAPÍTULO V

**RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO
MEDICAMENTOS**

Art. 30. Para efeito de renovação do registro do gás medicinal na Anvisa, a empresa deve protocolar petição acompanhada dos seguintes documentos:

I- formulário de Petição, devidamente preenchido e assinado;

II- comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) e respectiva Guia de Recolhimento da União (GRU), ou comprovante de isenção, quando for o caso; e

III- comprovante de comercialização do gás medicinal durante pelo menos o tempo correspondente aos dois terços finais do período de validade do registro expirado.



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

Parágrafo único. Os prazos e procedimentos para o peticionamento da renovação do registro de gases medicinais enquadrados como medicamentos estão estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 250, de 20 de outubro de 2004, e Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 317, de 22 de outubro de 2019, ou outra que vier a lhe substituir, que dispõem sobre a revalidação do registro e os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos.

CAPÍTULO VI

PÓS-REGISTRO DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO MEDICAMENTOS

Art. 31. Todas as petições de mudanças pós-registro de gases medicinais enquadrados como medicamentos devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I- formulário de Petição, devidamente preenchido e assinado;
- II- comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) e respectiva Guia de Recolhimento da União (GRU), ou comprovante de isenção, quando for o caso; e
- III- justificativa da solicitação contemplando a descrição detalhada e o racional técnico da proposta.

§ 1º Não é necessário anexar à petição os modelos de texto de bula e rotulagem atualizados conforme a mudança pós-registro, exceto quando solicitados nesta Resolução ou a critério da Anvisa.

§ 2º Para os casos de mudanças que requeiram aprovação prévia, a empresa deve atualizar as informações na bula e rotulagem somente após a aprovação da mudança pós-registro pela Anvisa.

Art. 32. Nas mudanças pós-registro que se referirem a apresentações comerciais com diferentes fórmulas percentuais (volume/volume) dos gases componentes, fabricadas no mesmo local e com mesmo processo produtivo, o relatório de produção, quando solicitado, deve ser referente às formulações de maior e menor razão entre os volumes dos gases componentes.

Art. 33. Na avaliação das petições pós-registro não serão aceitos documentos técnicos, como relatórios de produção, laudos de controle de qualidade, entre outros, referentes a lotes produzidos em período sem comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais.

Art. 34. As mudanças que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e aprovação da Anvisa para serem implementadas.



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

§ 1º A empresa deve implementar a mudança em até 180 (cento e oitenta) dias após a aprovação, ou prazo maior quando excepcionalmente autorizada pela Anvisa.

§ 2º Após a produção do primeiro lote com a mudança aprovada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente da aprovada.

Art. 35. As mudanças de implementação imediata são permitidas quando todas as evidências requeridas estiverem anexadas ao HMP ou à petição protocolada.

§ 1º A implementação imediata das mudanças não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, podendo ser aprovada ou não.

§ 2º Em caso de indeferimento, as condições anteriores à mudança devem ser restabelecidas imediatamente após a manifestação da Anvisa ou a fabricação do gás medicinal deverá ser temporariamente descontinuada.

Art. 36. Nos casos das mudanças pós-registro não previstas nesta Resolução, a empresa deve consultar previamente a Anvisa sobre os testes e a documentação que devem ser apresentados.

Seção I

Alteração ou Inclusão de Local de Fabricação ou de Envase

Art. 37. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação ou de envase do gás medicinal deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I- comprovação de Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais do novo local de fabricação ou envase, conforme disposto no artigo 26 desta Resolução;

II- relatório de produção e quadro comparativo entre o processo de produção do local de fabricação ou de envase atual e do local de fabricação ou de envase proposto;

III- laudos analíticos de controle de qualidade do gás medicinal referentes a 1 (um) lote fabricado no local aprovado e 1 (um) lote industrial fabricado no local proposto; e

IV- relatório(s) de validação do(s) método(s) analítico(s) de controle de qualidade do gás medicinal, quando se tratar de método não farmacopeico.

Seção II

Exclusão de Local de Fabricação ou de Envase

Art. 38. A petição de exclusão de local de fabricação ou envase do gás medicinal é de implementação imediata e deve ser protocolada acompanhada da lista



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

dos locais de fabricação ou de envase que permanecem vigentes, assinada pelo responsável técnico da empresa detentora do registro.

Seção III

Alteração dos Processos de Produção ou de Envase

Art. 39. A petição de alteração dos processos de produção ou de envase do gás medicinal deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I- comprovação de Boas Práticas de Fabricação de gases medicinais, conforme disposto no artigo 26 desta Resolução;

II- relatório de produção e quadro comparativo entre os processos de produção ou envase aprovado e proposto; e

III- laudos analíticos de controle de qualidade do gás medicinal referentes a 1 (um) lote produzido ou envasado pelo processo aprovado e 1 (um) lote industrial produzido ou envasado pelo processo proposto.

Seção IV

Alteração de Teste, Especificação ou Método Analítico

Art. 40. A petição de alteração de teste, especificação ou método analítico do gás medicinal deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I- descrição dos testes e limites de especificação aprovados e propostos com respectivas referências e cópia de compêndio;

II- quadro comparativo com a descrição dos métodos analíticos aprovado e proposto;

III- laudos analíticos de controle de qualidade do gás medicinal ou gás componente referentes a 1 (um) lote analisado com o método analítico aprovado e 1 (um) lote analisado com o método analítico proposto; e

IV- Relatório de validação do método analítico proposto, quando se tratar de método não farmacopeico.

§ 1º No caso de alteração de método analítico, devem ser apresentados dados que demonstrem que o método analítico proposto é pelo menos equivalente ao método aprovado.

§ 2º No caso de exclusão de teste, devem ser apresentados dados de avaliação de risco demonstrando que o teste não é significativo.

§ 3º No caso de ampliação do limite de especificação, devem ser apresentados dados de avaliação de risco que demonstrem que a ampliação do limite não impacta na qualidade e segurança do gás medicinal.



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

§ 4º A adequação de teste, especificação ou método analítico a compêndio oficial e o estreitamento de faixa de especificação são de implementação imediata e não necessitam de protocolo de petição, sendo que os documentos devem ser anexados ao HMP do gás medicinal.

§ 5º Não é permitida exclusão de ensaio, método analítico ou especificações obrigatórias para gases medicinais.

Seção V

Inclusão de Novo Acondicionamento

Art. 41. A petição de inclusão de novo acondicionamento deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I- caracterização do(s) novo(s) recipiente(s) e válvula(s), com descrição, desenho detalhado, materiais componentes e especificações;

II- quadro comparativo entre as características do(s) recipiente(s) e válvula(s) aprovado(s) e proposto(s); e

III- relatórios de estudos de estabilidade realizados com, no mínimo, 3 (três) lotes do gás medicinal e conduzidos conforme a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 2019, ou outra que vier a lhe substituir.

Parágrafo único: Alternativamente, em substituição ao exigido no Inciso III do caput deste artigo, pode ser apresentado o racional técnico baseado em dados de literatura técnico-científica que contemple as informações de estabilidade utilizadas para a definição do prazo de validade proposto para o gás medicinal.

Seção VI

Inclusão de Nova Apresentação Comercial

Art. 42. A petição de inclusão de nova apresentação comercial deve ser acompanhada dos documentos listados no artigo 31 desta Resolução.

Seção VII

Alteração de Posologia

Art. 43. A petição de alteração de posologia deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I- texto de bula atualizado;

II- relatório de segurança e eficácia contendo os resultados de estudos clínicos de fase III, e de fase I e II, se aplicável;



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

III- relatório periódico de avaliação benefício-risco atualizado do gás medicinal; e

IV- plano de gerenciamento de risco adequado à alteração.

§ 1º Alternativamente, em substituição ao exigido no inciso II do caput deste artigo, podem ser apresentados dados de literatura técnico-científica que contemplem as informações de segurança e eficácia.

§ 2º Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do gás medicinal, a empresa pode submeter o pedido de alteração de posologia após a conclusão dos estudos de fase II.

Seção VIII

Ampliação de Uso

Art. 44. A petição de ampliação de uso deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I- texto de bula atualizado;

II- relatório de segurança e eficácia contendo os resultados de estudos clínicos de fase II e III;

III- relatório periódico de avaliação benefício-risco atualizado do gás medicinal; e

IV- plano de gerenciamento de risco adequado à alteração.

§ 1º Alternativamente, em substituição ao exigido no inciso II do caput deste artigo, podem ser apresentados dados de literatura técnico-científica que contemplem as informações de segurança e eficácia.

§ 2º Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do gás medicinal, a empresa pode submeter o pedido de ampliação de uso após a conclusão dos estudos de fase II.

§ 3º Nos casos de ampliação de uso para a população pediátrica, a comprovação de eficácia e segurança, excepcionalmente, pode ser feita por meio de estudo fase II (com desfecho(s) clínico(s), que suporte(m) a racionalidade da posologia definida para a população pediátrica), desde que sejam apresentadas evidências de que a fisiopatologia, a história natural da doença, o metabolismo do gás medicinal e a relação dose-resposta sejam semelhantes entre a população pediátrica e as populações já aprovadas e evidências de experiência com o gás medicinal utilizado para tratar doenças relacionadas na população pleiteada.



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

Seção IX

Inclusão de Indicação Terapêutica

Art. 45. A petição de inclusão de indicação terapêutica deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I- texto de bula atualizado;
- II- relatório de segurança e eficácia contendo os resultados de estudos clínicos de fase II e III;
- III- relatório periódico de avaliação benefício-risco atualizado do gás medicinal; e
- IV- plano de gerenciamento de risco adequado à alteração.

§ 1º Alternativamente, em substituição ao exigido no inciso II do caput deste artigo, podem ser apresentados dados de literatura técnico-científica que contemplem as informações de segurança e eficácia.

§ 2º Em casos específicos em que os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do gás medicinal, a empresa pode submeter o pedido de inclusão de indicação terapêutica após a conclusão dos estudos de fase II.

Seção X

Inclusão de Nova Concentração para Misturas

Art. 46. A petição de inclusão de nova concentração para misturas deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I- documentação técnica de segurança e eficácia descrita na seção III do Capítulo IV desta Resolução;
- II- texto de bula atualizado;
- III- relatório periódico de avaliação benefício-risco atualizado do gás medicinal, no caso de gases medicinais comercializados em outros países; e
- IV- plano de gerenciamento de risco adequado à nova concentração.

Seção XI

Alteração de Nome Comercial

Art. 47. A petição de alteração do nome comercial deve ser acompanhada de declaração de não comercialização do gás medicinal.



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

Seção XII

Cancelamento de Registro de Apresentação Comercial do Gás Medicinal

Art. 48. A petição de cancelamento de registro de apresentação comercial do gás medicinal deve ser acompanhada de lista de apresentações comerciais válidas após o cancelamento do registro de apresentações comerciais.

Seção XIII

Cancelamento de Registro do Gás Medicinal

Art. 49. A petição de cancelamento de registro do gás medicinal deve ser acompanhada dos documentos listados no artigo 31 desta Resolução.

Seção XIV

Histórico de Mudanças do Produto (HMP)

Art. 50. O HMP é de responsabilidade da empresa detentora do registro, que deve preencher e anexar a documentação pertinente para cada processo de registro.

Art. 51. Todas as modificações pós-registro devem ser registradas no HMP indicando a data de sua implementação e/ou aprovação.

Art. 52. Quando a modificação for de implementação imediata e não necessitar de protocolo individual, a documentação exigida para cada mudança estabelecida nesta Resolução deve ser anexada ao HMP.

Art. 53. O HMP deve conter as seguintes informações:

I- todas as modificações pós-registro de implementação imediata, com ou sem protocolo, bem como as que tiveram aprovação prévia da Anvisa; e

II- informações complementares, incluindo:

a) a lista de lotes fabricados ou importados no ano, destinados exclusivamente à comercialização no mercado brasileiro, incluindo data de fabricação, número e tamanho do lote;

b) última versão do(s) documento(s) contendo testes, limites de especificação e métodos analíticos de controle de qualidade do gás medicinal, conforme aprovado; e

c) demais informações constantes do controle de mudança do gás medicinal.



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

Art. 54. As informações referentes ao HMP devem estar atualizadas e facilmente disponíveis na empresa para apresentação à autoridade sanitária quando requerido.

Art. 55. O HMP deve ser protocolado anualmente pela empresa detentora do registro no mês do aniversário do registro do gás medicinal, mesmo não havendo nenhuma modificação pós-registro, e deve ser referentes ao período de 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

Parágrafo único. O protocolo do HMP deve ser realizado exclusivamente via peticionamento eletrônico.

CAPÍTULO VII

RÓTULOS E BULAS DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO MEDICAMENTOS

Art. 56. Os rótulos dos recipientes que contenham os gases medicinais notificados devem apresentar as informações constantes no Anexo I desta Resolução, sem prejuízo de outras informações de segurança.

Parágrafo único. As informações estabelecidas no Anexo da Instrução Normativa Anvisa - IN nº 301, de 2024, com exceção das indicações terapêuticas, e as informações de manuseio e armazenamento, dispostas no Anexo I desta Resolução, podem ser complementadas pela empresa conforme características do gás medicinal e recipiente utilizado.

Art. 57. Os rótulos dos recipientes que contenham os gases medicinais registrados devem apresentar as informações constantes no Anexo III desta Resolução, sem prejuízo de outras informações de segurança.

Art. 58. As empresas deverão disponibilizar as informações constantes do Anexo I e Anexo III desta Resolução em meio eletrônico.

Art. 59. Os caminhões-tanque e os tanques criogênicos fixos de serviços de saúde estão isentos da obrigatoriedade de exibição de rótulo conforme disposto nesta Resolução.

Art. 60. Os gases medicinais registrados devem, obrigatoriamente, ser acompanhados de bula elaborada e disponibilizada de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 2009, ou outra que vier a lhe substituir.

Parágrafo único. Os gases medicinais notificados estão isentos da apresentação de bula.

Art. 61. As alterações de texto de bula e de layout de rotulagem dos gases medicinais registrados devem seguir, respectivamente, o disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 2009, e na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 768, de 12 de dezembro de 2022, ou outra que vier a lhes substituir.



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

CAPÍTULO VIII

DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 62. As obrigações referentes à farmacovigilância a que ficam sujeitos os detentores de registro e notificação de gases medicinais enquadrados como medicamentos são tratadas na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de junho de 2020, ou outra que vier a lhe substituir, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

Art. 63. Fica concedido o prazo de 24 (vinte e quatro) meses, a contar do início de vigência desta Resolução, para que as empresas realizem a notificação ou solicitem o registro dos gases medicinais enquadrados como medicamentos que produzam.

Art. 64. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução 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. 65. Ficam revogadas:

I- a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 70, de 01 de outubro de 2008, publicada no Diário Oficial da União nº 195, de 2 de outubro de 2008, Seção 1, pág. 40;

II- a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 68, de 16 de dezembro de 2011, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 21 de dezembro de 2011, Seção 1, pág. 78; e

III- a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 25, de 25 de junho de 2015, publicada no Diário Oficial da União nº 120, de 26 de junho de 2015, Seção 1, pág. 26.

Art. 66. Esta Resolução entra em vigor em 1º de julho de 2024.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente



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

ANEXO I

**ROTULAGEM OU FOLHETO INFORMATIVO DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS
COMO MEDICAMENTOS SUJEITOS À NOTIFICAÇÃO**

Nome do gás medicinal (preencher conforme Instrução Normativa Anvisa-
IN nº 301, de 2024, ou outra que vier a lhe substituir).

Nome comercial do gás medicinal (se houver).

Composição do gás medicinal.

Quantidade (em metros cúbicos ou quilogramas).

Via de administração.

Número de Lote.

Data de Envase.

Prazo de Validade.

Indicações, contraindicações, precauções, reações adversas e interações
medicamentosas (preencher conforme Instrução Normativa Anvisa - IN nº 301, de 2024,
ou outra que vier a lhe substituir).

"Posologia e administração: A concentração, o fluxo e o tempo de
administração dos gases medicinais devem ser determinados pelo profissional de saúde
habilitado de acordo com o procedimento realizado e o estado de saúde do paciente.
Na administração dos gases medicinais por inalação deve-se assegurar quantidade
adequada de oxigênio na mistura de acordo com o procedimento realizado e o estado
de saúde do paciente, a fim de evitar asfixia. Para uso domiciliar, o paciente deve
receber treinamento completo sobre o uso do gás medicinal e equipamentos."

"Manuseio e Armazenamento: Armazenar os cilindros fixados na posição
vertical em área limpa, bem ventilada, protegidos da chuva, de substâncias inflamáveis,
de choques, de quedas, de altas temperaturas e de fontes de ignição. Manusear os
cilindros com as mãos limpas e não utilizar óleo ou graxa para conectar ou desmontar
os dispositivos ao cilindro pois há risco de combustão espontânea destes materiais com
gases comburentes sob alta pressão e concentração. Não manusear os cilindros
segurando-os por sua válvula. Não arrastar ou rolar os cilindros pelo chão. Não submeter
os cilindros a pancadas mecânicas ou equipamentos energizados. Quando os cilindros
forem instalados em sistemas centralizados, utilizar válvula de retenção na linha de
saída para impedir o retorno do gás medicinal para o cilindro. Verificar a identificação
do gás medicinal, pressão e compatibilidade dos dispositivos antes de fazer a ligação do
cilindro ao sistema." (apenas para gases medicinais comercializados em cilindros)



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

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do gás medicinal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento."

"Em caso de dúvidas sobre o uso deste gás medicinal, procure orientação de um profissional de saúde."

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

"Uso sob Prescrição Médica"

"Produto Exclusivamente de Uso Medicinal".

"Gás medicinal notificado conforme RDC nº 870, de 17 de maio de 2024."

Nome e número de registro no conselho profissional do farmacêutico responsável pela empresa notificadora do gás medicinal.

Notificado por: (Seguido da razão social, número de CNPJ e endereço da empresa notificadora.)

Fabricado por: (Seguido da razão social, número de CNPJ e endereço do estabelecimento fabricante.)

Envasado por: (Seguido da razão social, número de CNPJ e endereço do estabelecimento envasador, quando for o caso.)

Número do telefone do Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) da empresa notificadora.

Código de barras/identificador.



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

ANEXO II

**FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE
INFORMAÇÕES NA LISTA DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO
MEDICAMENTOS SUJEITOS A NOTIFICAÇÃO**

Dados do solicitante:

Nome do solicitante (pessoa jurídica ou física):

Endereço:

E-mail:

Telefone:

INCLUSÃO DE NOVO GÁS MEDICINAL

Nome do gás medicinal

Composição do gás medicinal

Características físico-químicas do gás medicinal

Indicações Terapêuticas

Contraindicações

Precauções

Reações adversas

Interações medicamentosas

Referências farmacopeicas

Referências bibliográficas acompanhadas de cópias.

INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

Nome do gás medicinal

Indicação

Referências bibliográficas acompanhadas de cópias.

EXCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE INFORMAÇÕES

() Gás medicinal

() Indicação Terapêutica

() Precauções



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

() Contraindicações

() Reações adversas

() Interações medicamentosas

Justificativa técnica para a exclusão ou alteração

Referências bibliográficas acompanhadas de cópias.



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

ANEXO III

ROTULAGEM DE GASES MEDICINAIS ENQUADRADOS COMO MEDICAMENTOS
SUJEITOS AO REGISTRO

Nome do gás medicinal.

Nome comercial do gás medicinal (se houver).

Composição do gás medicinal.

Quantidade (em metros cúbicos ou quilogramas).

Via de administração.

Número de Lote.

Data de Envase.

Prazo de Validade.

Indicações.

Contraindicações.

Precauções.

Reações adversas.

Interações medicamentosas.

Posologia e administração.

"Manuseio e Armazenamento: Armazenar os cilindros fixados na posição vertical em área limpa, bem ventilada, protegidos da chuva, de substâncias inflamáveis, de choques, de quedas, de altas temperaturas e de fontes de ignição. Manusear os cilindros com as mãos limpas e não utilizar óleo ou graxa para conectar ou desemperrar os dispositivos ao cilindro pois há risco de combustão espontânea destes materiais com gases comburentes sob alta pressão e concentração. Não manusear os cilindros segurando-os por sua válvula. Não arrastar ou rolar os cilindros pelo chão. Não submeter os cilindros a pancadas mecânicas ou equipamentos energizados. Quando os cilindros forem instalados em sistemas centralizados, utilizar válvula de retenção na linha de saída para impedir o retorno do gás medicinal para o cilindro. Verificar a identificação do gás medicinal, pressão e compatibilidade dos dispositivos antes de fazer a ligação do cilindro ao sistema." (Apenas para gases medicinais comercializados em cilindros)

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do gás medicinal. Informe também à empresa responsável pelo gás medicinal através do seu serviço de atendimento."



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

"Em caso de dúvidas sobre o uso deste gás medicinal, procure orientação de um profissional de saúde."

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

"Uso sob Prescrição Médica"

"Produto Exclusivamente de Uso Medicinal".

A sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos.

Nome e nº de registro no conselho profissional do farmacêutico responsável pela empresa detentora do registro do gás medicinal;

Registrado por: (Seguido da razão social, número de CNPJ e endereço da empresa detentora do registro.)

Fabricado por: (Seguido da razão social, número de CNPJ e endereço do estabelecimento fabricante.)

Envasado por: (Seguido da razão social, número de CNPJ e endereço do estabelecimento envasador, quando for o caso.)

Número do telefone do Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) da empresa detentora do registro.

Código de barras/identificador.



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

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 887, DE 11 DE JULHO DE 2024

(Publicada no DOU nº 133, de 12 de julho de 2024)

Dispõe sobre as boas práticas de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de gases medicinais, e dá outras providências.

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. 187, VI, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução, conforme deliberado em reunião realizada em 10 de julho de 2024, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução estabelece requisitos de boas práticas relacionadas às atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de gases medicinais, gases liquefeitos medicinais e líquidos criogênicos medicinais, em tanques ou cilindros, denominados em conjunto como "Gases Medicinais".

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução aplica-se às empresas que realizam atividades de distribuição, armazenagem e transporte de Gases Medicinais, incluindo a atividade de dispensação para pessoas físicas.

§ 1º Nenhuma das atividades citadas no caput pode alterar as características de segurança, qualidade e identidade do produto, estando as empresas que realizam tais atividades, restritas a exercer ações comerciais com Gases Medicinais, a granel ou em cilindros, previamente liberados por empresas fabricantes ou envasadoras.



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

§ 2º As características de identidade e qualidade dos produtos distribuídos, transportados ou armazenados devem ser preservadas e rastreáveis de acordo com os certificados de análise e liberação expedidos pelos fabricantes e/ou envasadores.

§ 3º O envase de gases medicinais, em qualquer estado físico, define o início de fabricação de um novo lote, desta forma a unidade que realize qualquer envase deve cumprir com a norma vigente de Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais.

Seção III

Definições

Art. 3º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - armazenagem: guarda, manuseio e conservação segura de Gases Medicinais, sem alterar as características de segurança, qualidade e identidade dos produtos;

II - atenção farmacêutica: conceito de prática profissional para prevenir, detectar e permitir o acompanhamento ou a avaliação da eficácia do tratamento prescrito por profissional habilitado;

III - assistência domiciliar: conjunto de atividades de caráter ambulatorial, programadas e continuadas, desenvolvidas em domicílio;

IV - cliente: pessoa jurídica contratante dos serviços de distribuição, armazenagem ou transporte de Gases Medicinais;

V - devolução: ato de retorno dos produtos de que trata esta Resolução para as empresas que realizam as atividades de distribuição e fornecimento;

VI - distribuição: conjunto de atividades relacionadas à movimentação de cargas que inclui o abastecimento, armazenamento e expedição de Gases Medicinais, sem alteração das características de qualidade e identidade do produto entregue, excluída a atividade de fornecimento direto ao público;

VII - dispensação: ato de fornecimento de gases medicinais ao usuário final, a título remunerado ou não;

VIII - envase ou enchimento: operação referente ao acondicionamento de gases medicinais em cilindros ou tanques criogênicos móveis, incluindo caminhões-tanque;

IX - expedição: conjunto de procedimentos relacionados ao embarque para fins de transporte de Gases Medicinais ao cliente;



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

X - fracionamento: ato de abastecimento sequencial de tanques em clientes a partir de um lote de Gás Medicinal a granel, sem alteração das características de qualidade, identidade e estado físico do lote anteriormente produzido ou envasado pelo fabricante;

XI - Sistema de Gestão da Qualidade: ações sistemáticas para assegurar que um produto cumpre com seus requisitos de qualidade;

XII - Gás Medicinal: gás, ou mistura de gases, destinado a tratar e prevenir doenças em humanos; ou administrado a humanos para fins de diagnóstico médico, restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

XIII - Gás Não Medicinal ou Gás Industrial: gases para uso em atividades industriais, podendo ou não apresentar mesma qualidade ou especificação dos Gases Medicinais, mas não sendo considerado um medicamento;

XIV - Gás Liquefeito Medicinal: Gás na pressão de vapor que permanece parcialmente liquefeito em temperatura acima de - 50 °C (menos cinquenta graus Celsius);

XV - Gás Medicinal a Granel: Gás destinado ao uso medicinal que tenha completado todo o processamento de fabricação e liberação, excluída a etapa de embalagem final;

XVI - Líquido Criogênico Medicinal: Gás Medicinal refrigerado, na forma líquida, com ponto de ebulição menor ou igual a -150°C (menos cento e cinquenta graus Celsius), na pressão absoluta de 101,3 kPa (cento e um e três décimos de quilo Pascal);

XVII - produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, com posterior devolução ao fornecedor;

XVIII - produto retornado: produto terminado, inicialmente expedido, com posterior retorno ao fornecedor, após etapa de fracionamento, podendo integrar um novo lote de gás medicinal por empresas fabricantes ou envasadoras;

XIX - recepção: conjunto de atividades relacionadas ao recebimento, à conferência e à conciliação em estoque de Gases medicinais a granel ou de cilindros de Gases medicinais;

XX - tanque criogênico domiciliar: reservatório criogênico móvel para utilização em tratamentos de usuário em assistência domiciliar, devidamente identificado e qualificado para o armazenamento do tipo de produto nele contido;

XXI - tanque criogênico móvel: recipiente móvel com isolamento térmico destinado à armazenagem de gases liquefeitos ou criogênicos.



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

XXII - transportador: empresa que realiza atividade de transporte de Gases medicinais em cilindros ou a granel, incluindo o fracionamento, o retorno ou a devolução de cilindros e tanques, sem alteração das características de qualidade e identidade; e

XXIII - usuário final: paciente para o qual o Gás Medicinal é prescrito.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º Todas as empresas envolvidas nas atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases medicinais devem se responsabilizar pela qualidade e segurança destes medicamentos.

Parágrafo único. A responsabilidade compartilhada abrange ações para manutenção da qualidade dos produtos, rastreabilidade e ações de recolhimento, independentemente de terem sido motivadas pela autoridade sanitária, ou pelas empresas envolvidas.

Art. 5º As empresas envolvidas nas atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases medicinais somente devem receber ou adquirir produtos de empresas licenciadas e autorizadas pela autoridade sanitária competente.

Art. 6º As empresas envolvidas na atividade de distribuição somente devem expedir Gases medicinais para empresas licenciadas e autorizadas pelas autoridades sanitárias competentes.

Parágrafo único. Devido as características de constituição das instituições, o disposto no caput deste artigo não se aplica ao fornecimento de Gases medicinais para estabelecimentos assistenciais de saúde, públicos ou privados, bem como a outros estabelecimentos de saúde que visem à dispensação de Gases medicinais em suas instalações.

Art. 7º As empresas envolvidas com atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases medicinais podem comercializar gases não medicinais, desde que suas instalações apresentem segregação física entre Gases medicinais e não medicinais, permitindo ainda a separação dos diferentes gases, assim como de recipientes cheios e vazios.

Parágrafo único. As empresas que realizam atividades de distribuição de Gases Medicinais podem exercer atividades de venda de produtos para saúde, desde que atendam aos requisitos sanitários para esta atividade.



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

Art. 8º Os estabelecimentos que exerçam atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases medicinais devem dispor de:

I - Sistema de Gestão da Qualidade capaz de documentar, manter a rastreabilidade, verificar e assegurar os requisitos específicos de cada operação executada;

II - locais, instalações e veículos adequados e em número suficiente para manter a qualidade dos produtos e a pontualidade das suas entregas;

III - pessoal qualificado e em número suficiente para as operações em horário compatível com o funcionamento da empresa;

IV - procedimentos para gerenciamento de recolhimentos que definam as responsabilidades cabíveis à empresa, bem como, para os demais integrantes da cadeia de distribuição; e

V - procedimento de gerenciamento de resíduos.

Art. 9º As empresas envolvidas nas atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases medicinais devem possuir Autorização de Funcionamento de Empresas (AFE) e Autorização Especial (AE), quando aplicável, emitidas pela Anvisa para as atividades executadas, conforme disposto na Lei nº 6.360, de 1976 e na Lei nº 9.782, de 1999.

§ 1º Dada a especificidade de Gases medicinais, a classe de Gases Medicinais deverá constar como distinta da classe de medicamentos na AFE, quando a empresa realizar a atividade com esse tipo de produto.

§ 2º Os critérios para o peticionamento de AFE para a atividade de dispensar Gases Medicinais estão estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 275, de 9 de abril de 2019, ou norma que a suceda.

§ 3º Os critérios para o peticionamento de AFE e AE para importar, exportar, distribuir, armazenar e transportar Gases Medicinais estão estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 1º de abril de 2014, ou norma que a suceda.

Art. 10. Os produtos que originalmente apresentam lacre, somente podem ter este dispositivo removido pelo cliente ou usuário final.

Parágrafo único. Qualquer violação do lacre aplicado pelo fabricante ou envasador do gás medicinal, previamente a sua entrega ao cliente ou usuário final do produto, deve ser objeto de investigação devidamente documentada por todas as empresas envolvidas na cadeia de distribuição.



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

Art. 11. As empresas que realizem atividades de produção ou envase de Gases Medicinais conjuntamente com as atividades de distribuição, armazenagem, transporte e/ou dispensação, devem obrigatoriamente cumprir com as Boas Práticas inerentes a cada atividade, conforme legislações específicas.

CAPÍTULO III

DISTRIBUIÇÃO, ARMAZENAGEM, TRANSPORTE E DISPENSAÇÃO

Seção I

Responsabilidade, Organização e Administração

Art. 12. A estrutura organizacional da empresa deve estar descrita em organograma.

Parágrafo único. As responsabilidades de todo o pessoal devem estar indicadas nas descrições dos cargos.

Art. 13. A responsabilidade técnica do estabelecimento deve ser atribuída ao profissional legalmente habilitado por seu respectivo Conselho de Classe.

Parágrafo único. A responsabilidade técnica do estabelecimento que executa a atividade de dispensação deve ser atribuída ao profissional farmacêutico, nos termos da Lei Federal nº 13.021, de 08 de agosto de 2014 e suas atualizações.

Seção II

Pessoal

Art. 14. A empresa deve possuir número apropriado de funcionários com qualificações adequadas garantindo que as responsabilidades atribuídas individualmente não sejam tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.

Art. 15. Devem ser estabelecidos requisitos relacionados à saúde, higiene e vestuário do pessoal, conforme as atividades a serem realizadas.

Art. 16. A sistemática para o treinamento dos funcionários cujas atribuições possuam impacto no Sistema de Gestão da Qualidade, ou na Assistência Domiciliar, deve estar descrita.

§ 1º Os funcionários a que se refere o caput deste artigo devem receber treinamento inicial, periódico e contínuo de acordo com a complexidade da atividade e compatível com a ação de treinamento realizada, inclusive relativo à atualização da legislação, segurança do trabalho, limpeza, além de necessidades identificadas pelo Sistema de Gestão da Qualidade e derivadas da adoção de novos procedimentos.



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

§ 2º No caso de dispensação de Gases medicinais para usuários finais, o treinamento deve incluir instruções e atividades referentes aos cuidados de assistência domiciliar.

§ 3º Os requisitos de treinamento referentes à cada posição de trabalho, expressos em programas e procedimentos de qualidade, devem estar definidos na forma de matriz de treinamento ou currículo.

§ 4º Os registros que permitam identificar o treinando, a data de execução e a carga horária, bem como a estratégia utilizada, os assuntos abordados e a avaliação da eficácia devem ser mantidos.

Art. 17. É proibido fumar, comer, beber (com exceção de água potável, que deve estar disponível em local específico) manter plantas, alimentos, medicamentos pessoais ou qualquer objeto estranho ao setor, nas áreas de recepção, armazenagem, expedição e devolução de produtos.

Seção III

Sistema de Gestão da Qualidade

Art. 18. O Sistema de Gestão da Qualidade deve cobrir todos os aspectos que influenciam a qualidade dos Gases medicinais e dos serviços prestados, bem como contemplar um plano de contingência, em caso de desabastecimento.

§ 1º As ações do Sistema de Gestão da Qualidade são de responsabilidade de toda a empresa e devem ser exercidas por todos os seus membros, lideradas por um departamento de Sistema de Gestão da Qualidade com estrutura organizacional definida.

§ 2º O Sistema de Gestão da Qualidade deve ser documentado, dispondo de procedimentos operacionais e registros apropriados.

Art. 19. O Sistema de Gestão da Qualidade deve possuir autonomia hierárquica e recursos necessários para exercício das seguintes funções:

- I - garantir a implementação e manutenção de um sistema da qualidade;
- II - coordenar a gestão documental;
- III - elaborar, revisar e aprovar formalmente os procedimentos operacionais padrão;
- IV - adotar e manter programa de autoinspeções;
- V - adotar e manter programas de treinamentos iniciais e periódicos;
- VI - supervisionar as atividades de recolhimento, incluindo simulações de recolhimento;



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

VII - receber e investigar reclamações;

VIII - gerenciar produtos devolvidos e produtos retornados;

IX - implementar um sistema para controle e gerenciamento de mudanças;

X - verificar e garantir os requisitos legais de licença sanitária e autorização de funcionamento dos integrantes da cadeia de distribuição de Gases medicinais quando pertinente;

XI - gerenciar a qualificação e calibração de equipamentos e instrumentos;

XII - registrar, investigar e adotar ações corretivas e preventivas para as não conformidades identificadas;

XIII - gerenciar resíduos;

XIV - garantir a integridade e rastreabilidade dos Gases medicinais e dos dados relativos às transações comerciais;

XV - implementar um programa de manejo de pragas com agentes seguros, regularizados junto aos órgãos competentes e que não ofereçam risco de contaminação aos produtos armazenados;

XVI - realizar as comunicações previstas aos órgãos sanitários conforme modelos estabelecidos e divulgados por estes e comunicar aos parceiros comerciais e autoridades policiais competentes quando do roubo e da identificação de produtos falsificados ou adulterados; e

XVII - garantir a destinação adequada a produtos falsificados.

Seção IV

Documentação

Art. 20. A gestão e controle de documentos da qualidade deve dispor de orientações detalhadas para elaboração, revisão, aprovação, distribuição e controle, treinamento, codificação, guarda e obsolescência dos documentos em formato físico ou eletrônico.

Art. 21. Os procedimentos operacionais padrão devem ser compreensíveis pelos funcionários, instruir todas as atividades relacionadas ao setor e não devem apresentar ambiguidades.

Art. 22. Os procedimentos operacionais padrão devem ser seguidos e estar disponíveis por meio físico ou eletrônico em seus respectivos locais de trabalho.

Art. 23. Os procedimentos operacionais padrão devem ser mantidos atualizados para que correspondam à prática e à rotina adotadas para as atividades previstas nesta Resolução.



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

Art. 24. Devem ser mantidos registros das ações efetuadas, de tal forma que todas as atividades significativas referentes a armazenagem, distribuição, transporte e/ou dispensação de Gases Medicinais possam ser rastreadas.

Parágrafo único. Todos os registros de que trata o caput deste artigo devem ser mantidos por pelo menos um ano, contados do vencimento do prazo de validade do produto terminado armazenado, distribuído, transportado ou dispensado.

Art. 25. Os registros manuais ou eletrônicos devem ser prontamente recuperáveis, e devem ser armazenados de modo seguro, de forma a evitar qualquer modificação não autorizada, danos, deterioração ou perda.

§ 1º A correção de um dado registrado deve ser realizada mediante justificativa da necessidade de alteração, preservando-se a possibilidade de leitura do dado originalmente gravado.

§ 2º Devem ser mantidos backups para os registros gerados ou armazenados em formato eletrônico.

§ 3º O acesso aos computadores relacionados a gestão e controle de documentos deve ser restringido por uso de senhas individuais ou outros meios seguros.

§ 4º O acesso às versões obsoletas dos procedimentos operacionais deve ser restrito a pessoas delegadas pelo Sistema de Gestão da Qualidade.

Seção V

Reclamações

Art. 26. Deve ser estabelecido e divulgado aos clientes e usuários finais um serviço de atendimento para o recebimento de reclamações.

Art. 27. As reclamações relacionadas com a qualidade, autenticidade, legalidade ou integridade dos Gases medicinais ou aquelas relacionadas a eventos adversos devem ser registradas e investigadas.

§ 1º A responsabilidade pela investigação estende-se proporcionalmente à participação de cada ente da cadeia na causa do desvio das características e dos eventos previstos no caput deste artigo.

§ 2º A investigação deve classificar as reclamações em procedentes ou não procedentes, mediante análise e investigação da causa-raiz, confirmando ou descartando as não conformidades relacionadas.

§ 3º Cabe à investigação definir a causa raiz do problema, avaliar os impactos aos clientes e sugerir, se necessário, ao fabricante ou ao detentor do registro, o recolhimento.



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

§ 4º A investigação deve considerar a possibilidade de que outros lotes do Gás medicinal tenham sido afetados pela mesma causa raiz.

§ 5º Ações corretivas devem ser definidas, implementadas e monitoradas para as situações nas quais a reincidência da não conformidade represente risco ao paciente.

Art. 28. Deve haver procedimento escrito que descreva as ações a serem adotadas em caso de reclamação relacionada a desvio de qualidade, inclusive nos casos em que se faça necessário o recolhimento de produtos.

Art. 29. Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes.

Art. 30. As reclamações relacionadas aos desvios de qualidade devem ser registradas separadamente daquelas relacionadas às atividades de distribuição, armazenagem e transporte ou dispensação.

Parágrafo único. As reclamações relacionadas aos desvios de qualidade devem ser repassadas ao fabricante ou ao detentor do registro para investigação, e os resultados desta devem ser aditados ao registro inicial.

Art. 31. A apuração de reclamações sobre possíveis falsificações ou cargas roubadas ou furtadas devem ser priorizadas.

Seção VI

Recolhimento

Art. 32. As empresas envolvidas nas atividades de distribuição, armazenamento, transporte e dispensação de Gases Medicinais devem atender ao disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 625, de 8 de março de 2022, ou outra que lhe vier a substituir, referente a procedimentos de recolhimento de medicamentos.

Art. 33. A empresa deve possuir procedimento escrito que estabeleça a ação de recolhimento e defina as respectivas responsabilidades ao longo da cadeia de distribuição, de forma a assegurar que o fabricante ou envasador seja capaz de cumprir o plano de recolhimento ou suas simulações.

Art. 34. Os mapas de distribuição devem ser prontamente recuperáveis durante tempo condizente com a validade dos Gases medicinais distribuídos ou dispensados.



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

§ 1º Os dados cadastrais relativos às empresas constantes no mapa de distribuição devem estar atualizados e conter informações mínimas necessárias ao contato postal, telefônico e por correio eletrônico.

§ 2º Deve ser realizada, a cada 2 (dois) anos uma simulação de recolhimento para comparação entre as unidades distribuídas e localizadas nos clientes, tanto para Gases medicinais a granel, quanto para Gases medicinais em cilindro, com o intuito de testar a efetividade do recolhimento e corrigir falhas.

§ 3º O fabricante ou envasador deverá ser informado previamente sobre o recolhimento, quando este for instituído por outra empresa da cadeia de distribuição.

§ 4º Nos processos de recolhimentos, todos os clientes e usuários finais relacionados, bem como as autoridades sanitárias competentes, devem ser notificados imediatamente.

§ 5º Nos casos de recolhimento, a empresa deverá providenciar a pronta substituição do lote recolhido.

Art. 35. As distribuidoras, armazenadoras, transportadoras e dispensadoras de Gases medicinais, durante o recolhimento de determinado produto, devem mantê-lo exatamente como recolhido, para posterior investigação pela empresa fabricante ou envasadora, excetuando-se nas situações em que o risco de manutenção extrapole a segurança aceitável das atividades.

Parágrafo único. Os lotes de Gases medicinais em cilindros, tanque criogênico domiciliar e/ou móvel, quando transportados como lotes em recolhimento, devem ser devidamente identificados, não necessitando de delimitação física própria na carroceria do veículo.

Art. 36. Ao fim do recolhimento, deve ser registrado em relatório a avaliação da eficácia das comunicações emitidas e do grau de recuperação das unidades distribuídas.

Seção VII

Devoluções

Art. 37. Deve ser estabelecido procedimento para o gerenciamento de produtos devolvidos por clientes e usuários finais.

§ 1º As devoluções somente serão aceitáveis para produtos vendidos lacrados, não sendo aplicável à distribuição de Gás Medicinal a Granel.

§ 2º É considerado como produto retornado, o gás medicinal fruto de fracionamento que constitui um novo lote.



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

§ 3º Gases Medicinais objeto de furto ou roubo, que tenham sido recuperados, não devem ser tratados como os demais medicamentos devolvidos, devendo ser enviados ao fabricante, para descarte ou reprocessamento.

Art. 38. Antes que um Gás medicinal devolvido seja reintegrado ao estoque comercializável, no mínimo os seguintes fatores devem ser registrados e ponderados pelo sistema de gestão da qualidade:

- I - o motivo da devolução;
- II - as condições de armazenagem e transporte empregadas pelo comprador;
- III - a integridade da embalagem secundária original; e
- IV - o prazo de validade.

Art. 39. A incapacidade em garantir que o Gás medicinal devolvido se mantém dentro de seus padrões de qualidade deve resultar na rejeição da reintegração.

Art. 40. As distribuidoras, armazenadoras, transportadoras e dispensadoras de Gases Medicinais são responsáveis por garantir que as operações de devolução sejam realizadas preservando a integridade, identidade e qualidade dos Gases Medicinais, sendo aceitável somente a revenda de cilindros devolvidos com lacre original, dentro do prazo de validade e proporcional às suas possíveis prescrições.

Art. 41. Em caso suspeita de alteração, adulteração, fraude, falsificação, roubo ou furto, as empresas envolvidas na distribuição, armazenagem, transporte e dispensação devem imediatamente notificar a autoridade sanitária competente e o fabricante ou envasador do gás medicinal.

§ 1º Devem ser estabelecidos procedimentos com diretrizes para rastreamento de Gases Medicinais falsificados, alterados, adulterados, fraudados ou objeto de roubo ou furto, assim como para acompanhamento das respectivas publicações relacionadas, oriundas da autoridade sanitária competente.

§ 2º Os Gases medicinais objetos de furto, roubo ou outras apropriações indevidas, ainda que tenham sido recuperados, devem ser rejeitados.

Seção VIII

Autoinspeções

Art. 42. Deve ser estabelecido procedimento para o gerenciamento do programa de autoinspeções.

Parágrafo único. Todos os processos com impacto no Sistema de Gestão da Qualidade devem ser inspecionados com uma periodicidade de até 2 (dois) anos.



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

Art. 43. As autoinspeções devem ser conduzidas por profissional(ais) não vinculado(s) hierarquicamente ao processo ou ao departamento inspecionado.

Parágrafo único. Os profissionais a que se refere o caput devem ser capacitados especificamente para a atividade de autoinspeção.

Art. 44. Os dados das autoinspeções devem ser compilados em relatórios com as seguintes informações mínimas:

I - identificação da equipe de inspetores;

II - período da autoinspeção;

III - não conformidades identificadas;

IV - ações corretivas e preventivas elencadas e seus respectivos prazos de conclusão e implementação; e

V - ações de acompanhamento da adoção e monitoramento da eficácia das ações corretivas e preventivas; e

VI - avaliação e concordância das chefias de cada departamento afetado e da posição hierárquica máxima da empresa.

Seção IX

Qualificações e Validações

Art. 45. Equipamentos, processos e sistemas informatizados que possam influenciar na qualidade dos Gases Medicinais distribuídos, armazenados ou transportados devem ser qualificados e validados antes de seu uso.

§ 1º Estudos de requalificação ou revalidação devem ser executados quando as conclusões dos controles de mudança indicarem tais necessidades.

§ 2º A execução dos estudos para o controle de mudanças deve ser orientada por ferramenta de análise de risco, reconhecida por referências bibliográficas, envolvendo diferentes áreas da empresa, podendo incluir posições e organogramas da matriz ou de filiais.

§ 3º Sistemas informatizados não passíveis de configuração podem ser dispensados de validação, com base em análise de risco, devidamente instruída por referência específica aos sistemas computadorizados.

§ 4º Arquivos gerados por sistemas informatizados não configuráveis devem apresentar análise de risco, devidamente instruída por referência específica aos sistemas computadorizados, indicando a necessidade ou não de proteção/validação.



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

Art. 46. Os instrumentos de medição que possam ter impacto na qualidade do gás medicinal armazenado ou transportado devem ser calibrados, com frequência justificada pela empresa.

Art. 47. Deve existir programa de manutenção preventiva para todos os equipamentos com impacto na qualidade.

Seção X

Rastreabilidade dos Lotes e Cilindros

Art. 48. Devem existir procedimentos e sistemas de registro adequados para garantir a rastreabilidade e a integridade dos dados relativos às transações comerciais referentes a lotes e cilindros, capazes de assegurar o histórico de distribuição e dispensação até o ponto de consumo.

Art. 49. Para a atividade de fracionamento, deve haver histórico das entregas relacionadas a cada lote.

Art. 50. As notas fiscais para Gases medicinais devem conter os números de lote e a quantidade comercializada.

Art. 51. As quantidades a granel remanescentes em tanques de distribuição e transporte podem ser reintegradas em tanques de empresas fabricantes ou envasadoras, desde que sejam observadas as premissas de boas práticas de fabricação de Gases Medicinais.

CAPÍTULO IV

REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA ARMAZENAGEM, DISTRIBUIÇÃO E DISPENSAÇÃO

Seção I

Instalações e Estocagem

Art. 52. O exercício das atividades de armazenagem, distribuição e dispensação de Gases Medicinais requerem, no mínimo:

I - área de recebimento, conferência e integração ao estoque;

II - área de armazenagem geral de Gases medicinais;

III - área de armazenagem para Gases medicinais recolhidos e devolvidos, com delimitação separada e acesso restrito;

IV - área de armazenagem para Gases medicinais sujeitos a controle especial, separada e com acesso restrito, quando pertinente;

V - área de expedição de Gases medicinais;



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

VI - área de administração; e

VII - área de cantinas ou refeitórios, vestiários, sanitários e lavatórios, quando pertinente, sem comunicação direta com as áreas de armazenagem.

Art. 53. As empresas que realizam atividades de distribuição, armazenagem e dispensação de Gases Medicinais devem dispor de área de tamanho adequado e proporcional ao volume das operações realizadas, permitindo as segregações específicas para tanques e cilindros de Gases Medicinais e não medicinais.

Art. 54. As áreas de armazenamento de cilindros e tanques criogênicos móveis devem ser projetadas respeitando as necessidades de ambiente ventilado necessárias à segurança, cobertas e protegidas das condições adversas do tempo.

Parágrafo único. Deve haver procedimento para o controle de pragas, utilizando produtos ou técnicas seguras, que não representem risco de contaminação dos Gases Medicinais.

Art. 55. Os espaços circundantes devem ser pavimentados.

Art. 56. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação e limpeza.

Art. 57. Itens avariados ou danificados devem ser retirados do estoque e armazenados separadamente.

Art. 58. Devem ser realizados inventários periódicos do estoque e investigadas as discrepâncias encontradas.

Seção II

Recepção e Expedição

Art. 59. O Recebimento e a Expedição devem ser realizados em áreas separadas.

Parágrafo único. Quando a separação física não for possível, devem ser adotados procedimentos para que não exista risco de troca de produtos.

Art. 60. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de modo a permitir, se necessário, que as cargas sejam limpas e conferidas antes da Armazenagem.

Art. 61. Deve ser estabelecido procedimento para as atividades de recebimento e expedição de produtos, devendo ser verificados:

I - as condições de transporte, como segregação de Gases medicinais de Não Medicinais;



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

II - os números de lote, data de validade e as quantidades descritas na nota fiscal;

III - a integridade da carga; e

IV - a limpeza do caminhão.

Parágrafo único. As cargas que não cumpram com os requisitos de recebimento devem ser classificadas como em quarentena, enquanto aguardam avaliação e liberação pelo sistema de gestão da qualidade.

Art. 62. Cada operação de expedição deve ser registrada, a fim de garantir a rastreabilidade dos dados do transportador, do cliente ou usuário final e dos Gases medicinais comercializados.

Art. 63. As empresas que realizam atividades de distribuição e armazenagem, quando passam a envasar caminhões-tanque, tanques criogênicos móveis e/ou cilindros, caracterizam-se como envasadoras e devem atender as normativas que tratam de Boas Práticas de Fabricação de Gases medicinais.

CAPÍTULO V

REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA TRANSPORTE

Art. 64. O transporte de Gases medicinais se caracteriza como movimentação exclusiva de lote(s) de um produto previamente aprovado por uma empresa fabricante ou envasadora.

Art. 65. São obrigações dos transportadores de Gases Medicinais:

I - registrar as informações relativas às operações de transporte, armazenagem temporária e recepção de Gases Medicinais por seus veículos;

II - transportar Gases Medicinais segregados de Gases Não Medicinais e em condições ambientais que cumpram com as especificações dos fabricantes;

III - estabelecer instruções quanto às condições de conservação durante o transporte, bem como a armazenagem temporária; e

IV - receber Gases Medicinais exclusivamente de empresas devidamente autorizadas e licenciadas pelos órgãos de vigilância sanitária.

Art. 66. São obrigações dos contratantes dos serviços de transporte:

I - informar as condições de transporte necessárias ao transportador, de modo a garantir a manutenção da identidade e qualidade dos gases transportados;

II - disponibilizar documentos que comprovem a regularidade dos Gases medicinais ao transportadores; e



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

III - prestar orientação e assistência técnica em casos de acidentes que envolvam Gases medicinais em transporte.

Art. 67. Em caso de sinistro, roubo ou furto, o transportador deve comunicar imediatamente o ocorrido ao contratante e à autoridade sanitária competente, sem prejuízo de outras providências cabíveis.

Art. 68. Os cilindros e tanques móveis devem ser entregues aos clientes e usuários finais em estado limpo e compatível com o ambiente e o uso pretendidos.

Parágrafo único. Devem ser cumpridas as exigências previstas em rótulo, sem prejuízo à segurança dos produtos.

Art. 69. Todo o sistema de conexão, incluindo possíveis bombas de transferência e mangueiras flexíveis, deve ser purgado com evidência de remoção atestada previamente ao abastecimento de tanques criogênicos fixos ou móveis.

Art. 70. As transferências somente se darão em rotina para tanques recebedores com pressão positiva e com gás residual de mesma qualidade do abastecido.

Art. 71. Devem existir procedimentos para a operação e a manutenção de todos os veículos ou equipamentos envolvidos no processo de transporte e distribuição, incluindo limpeza e precauções de segurança.

Art. 72. Caso sejam realizados testes de controle de qualidade por funcionários de empresas transportadoras em pontos de descarga, devem ser utilizados equipamentos calibrados.

§ 1º Acordos de qualidade entre fabricantes e envasadoras devem definir cláusulas de responsabilidades individuais pelos lotes.

§ 2º Os dados de controle de qualidade obtidos pela empresa de transporte nas análises devem obrigatoriamente estar disponíveis para as empresas contratantes, de maneira íntegra e passíveis de serem auditados.

Art. 73. Quando incumbidas do enchimento de tanques criogênicos fixos ou estacionários, as transportadoras devem assegurar a existência de válvula de retenção adequadamente instalada no veículo transportador ou no tanque criogênico recebedor.

Parágrafo único. É vedado o enchimento de tanque sem ao menos uma válvula de retenção no circuito tanque móvel/tanque estacionário.



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

CAPÍTULO VI

DISPENSAÇÃO DE GASES MEDICINAIS

Art. 74. O enchimento ou a troca de cilindros ou tanques criogênicos domiciliares somente pode ser realizado após autorização do usuário final ou pessoa responsável pela assistência domiciliar.

Art. 75. A dispensação de Gases Medicinais deve obedecer à prescrição médica.

Art. 76. A dispensação de Gases Medicinais deve obedecer aos preceitos de controle sanitário de medicamentos, mesmo quando destinada a atividades não terapêuticas, de diagnóstico e profiláticas.

Art. 77. A atenção farmacêutica em dispensação de Gases Medicinais deve considerar também aspectos de segurança.

CAPÍTULO VII

COMÉRCIO ENTRE DISTRIBUIDORAS

Art. 78. É permitida a comercialização de Gases Medicinais entre Distribuidoras, desde que ambas possuam AFE/AE emitidas pela Anvisa para a atividade de distribuição.

Parágrafo único. Quando a comercialização de que trata o caput deste artigo se referir a Gases Medicinais a granel, devem ser também cumpridas as boas práticas de fabricação, conforme resolução vigente.

CAPÍTULO VIII

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 79. As empresas que realizam as atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases Medicinais, caso detectem uma possível utilização de cilindro de gás industrial como medicinal, devem manter o cilindro isolado, bem como identificado, e notificar a vigilância sanitária local para as devidas providências.

Parágrafo único. No caso da identificação de cilindros incompatíveis com normas técnicas de segurança de Gases medicinais, as empresas de que trata o caput deste artigo devem mantê-los isolados e encaminhá-los para destruição, sem reaproveitamento.

Art. 80. A distribuição, armazenamento, transporte e dispensação de Gases Medicinais sujeitos a controle especial devem atender ainda aos controles dispostos na Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações.



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

Art. 81. Para empresas abrangidas por esta Resolução, não se aplicam a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 430, de 7 de outubro de 2020.

Art. 82. O descumprimento do disposto nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, ou sua atualização, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 83. É permitido ao agente regulado exercer atividades de distribuição e dispensação no mesmo estabelecimento.

Art. 84. A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 1º de abril de 2014, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 8-Aº As distribuidoras, armazenadoras e transportadoras de gases medicinais deverão seguir o disposto nesta Resolução e na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 887, de 11 de julho de 2024, e atualizações." (NR)

"Art. 22.
.....

Parágrafo único. A ampliação e redução de classes de produtos somente é permitida entre cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes e entre medicamentos, insumos farmacêuticos e gases medicinais." (NR).

Art. 85. A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 275, de 9 de abril de 2019, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 7-A O exercício das atividades de dispensação de gases medicinais, sujeitos ou não a controle especial devem atender aos requisitos e condições estabelecidos na Resolução de Diretoria Colegiada, que estabelece os requisitos de Boas Práticas relacionadas às atividades de distribuição, armazenagem, transporte e dispensação de Gases Medicinais, gases liquefeitos medicinais e líquidos criogênicos medicinais, em tanques ou cilindros, denominados em conjunto como "Gases Medicinais". (NR)

"Art. 10.
.....

§ 2º
.....

VII. manipulação de insumos farmacêuticos sujeitos a controle especial;

VIII. manipulação de medicamentos estéreis;

IX. dispensação de gases medicinais não sujeitos a controle especial; ou



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

X. dispensação de gases medicinais sujeitos a controle especial;" (NR)

Art. 86. A atividade de dispensação de gases medicinais, caso não seja realizada com a dispensação de outros medicamentos, poderá ser realizada no mesmo estabelecimento em que é realizada a distribuição de gases medicinais.

Parágrafo único. Aos estabelecimentos que dispensam somente gases medicinais, não se aplica o §3º do art.29-F da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº16, de 1º de abril de 2014.

Art. 87. Esta Resolução entra em vigor 24 meses após sua publicação.

ANTONIO BARRAS TORRES
Diretor-Presidente

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 31/03/2022 | Edição: 62 | Seção: 1 | Página: 320

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

RESOLUÇÃO RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022

Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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 VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de adotar as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S), como requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos.

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

Seção III

Definições

Art. 3º Para fins desta Resolução e das instruções normativas vinculadas a ela, aplicam-se as seguintes definições:

I - acordo técnico: documento que define responsabilidades, atribuições, direitos e deveres de/entre contratante e contratado em relação às atividades terceirizadas;

II - ação corretiva: medidas adotadas que remetem à uma contenção reativa, para tratar e eliminar a causa raiz de desvio ou não conformidade já ocorrida;

III - ação preventiva: medidas adotadas, que remetem à mitigação proativa de riscos, para se evitar a ocorrência de um desvio ou não conformidade, buscando, em última instância, eliminar suas causas;

IV - antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais salas, com a finalidade de controlar o fluxo de ar entre essas salas quando precisam ser adentradas, projetado de forma a ser utilizado para pessoas, materiais ou equipamentos;

V - área limpa: área com controle ambiental definido de contaminação particulada e microbiana, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes dentro da área;

VI - arquivo mestre da planta: documento que descreve as atividades relacionadas às boas práticas de fabricação do fabricante;

VII - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição, ou valores representados por uma medida materializada, e os valores correspondentes conhecidos de um padrão de referência;

VIII - certificado de análise: documento que fornece um resumo dos resultados dos testes em amostras de produtos ou de materiais juntamente com a avaliação de sua conformidade com a especificação declarada, podendo, alternativamente, basear-se, em todo ou em parte, na avaliação de dados em tempo real (resumos e relatórios de exceção) da tecnologia analítica de processo lote-relacionada, parâmetros ou métricas, conforme a autorização de comercialização/registro do produto;

IX - contaminação: introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem, armazenamento ou transporte;

X - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado durante as etapas de amostragem, pesagem, formulação, produção, (re)embalagem e armazenamento;

XI - contenção: ação de confinar um agente biológico ou outra substância dentro de um espaço definido;

XII - controle em processo: verificações realizadas durante a produção para monitorar e ajustar o processo, ambiente e equipamentos para garantir que o produto esteja em conformidade com sua especificação;

XIII - data de validade de matéria-prima/insumo: data definida pelo fabricante de tais materiais, a qual estabelece o tempo (com base em estudos de estabilidade específicos) durante o qual os materiais em comento permanecem dentro das especificações de prazo de validade estabelecidas (caracterizado como o período de vida útil), se armazenados sob condições definidas e após o qual não devem ser usados;

XIV - data de validade de produto: data estabelecida nas embalagens de medicamentos, usualmente em rótulos, até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenados corretamente, estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação;

XV - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante da matéria-prima/insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante da matéria-prima/insumo, mantendo as condições de armazenamento preestabelecidas, e sendo somente aplicável quando o prazo de validade não for estabelecido pelo fabricante da matéria-prima/insumo;

XVI - desvio: não cumprimento de requisitos determinados pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ou necessários para a manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos;

XVII - devolução: envio de medicamentos ao fabricante, que poderão ou não apresentar um defeito de qualidade, após suas expedições por aquele;

XVIII - embalagem: todas as operações, incluindo envase e rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar para se tornar um produto acabado;

XIX - especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos aos quais produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação devem atender, servindo de base para a avaliação da qualidade;

XX - esterilidade: é a ausência de organismos vivos, sendo estabelecidas as condições dos testes de esterilidade pela Farmacopeia Brasileira ou outra oficialmente reconhecida pela Anvisa;

XXI - fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, armazenamento, expedição de produtos acabados e os controles relacionados;

XXII - fabricante: detentor de autorização para a fabricação de medicamentos, de acordo com o regramento sanitário do país em que se localiza;

XXIII - fórmulas (de fabricação, de processamento, de embalagem) e instruções (de testes): documentos que fornecem detalhes de todas as matérias-primas, equipamentos e sistemas computadorizados a serem utilizados e especificam todas as instruções dos processos (de embalagem, de amostragens) e de testes;

XXIV - instruções de processos: documentos que especificam, de forma detalhada, ainda que com uma linguagem simples, como realizar uma das etapas dos processos, visando facilitar a execução das tarefas de rotina (do ponto de vista técnico-operacional) pelos operadores e analistas, diferentemente dos procedimentos, que geralmente abrigam informações e diretrizes mais detalhadas acerca do gerenciamento do Sistema da Qualidade Farmacêutica;

XXV - insumo farmacêutico ativo atípico: excipiente, insumo da indústria alimentícia ou cosmética utilizado na indústria farmacêutica como insumo farmacêutico ativo;

XXVI - limite de ação: critério estabelecido, exigindo acompanhamento imediato e ação corretiva se excedido;

XXVII - limite de alerta: critérios estabelecidos que dão o alerta antecipado do desvio potencial de condições normais que não são necessariamente motivos para uma ação corretiva definitiva, mas que requerem ações de acompanhamento;

XXVIII - lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade, podendo ser necessária, para completar determinados estágios de fabricação, a divisão de um lote em vários sublotes, que depois são reunidos para formar um lote final homogêneo, e, no caso da fabricação contínua, correspondendo a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida;

XXIX - material de embalagem: qualquer material empregado na embalagem de medicamentos, excluindo qualquer embalagem externa usada para transporte ou embarque, sendo classificado como primário ou secundário, de acordo com o grau de contato com o produto;

XXX - matéria-prima: qualquer substância utilizada na produção de medicamentos, excluindo os materiais de embalagem;

XXXI - medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

XXXII - não conformidade: o não atendimento de um requisito preestabelecido, que pode variar entre fatores externos e internos, e relacionar-se, por exemplo, com procedimentos, normas, legislações, instalações, equipamentos, sistemas, processos, produtos, fornecedores, materiais, serviços, método, entre outros;

XXXIII - número do lote: combinação distintiva de números e/ou letras que identifica especificamente um lote;

XXXIV - patrocinador: pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar ou financiar um estudo clínico;

XXXV - procedimento: descrição das operações a serem realizadas, das precauções a serem tomadas e das medidas a serem aplicadas, direta ou indiretamente relacionadas com a fabricação de um medicamento;

XXXVI - produção: todas as operações envolvidas na preparação de um medicamento, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem, até a sua conclusão como um produto acabado;

XXXVII - produto acabado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

XXXVIII - produto a granel: qualquer produto que tenha completado todos os estágios de processamento até, mas não incluindo, a embalagem primária, sendo os produtos estéreis em sua embalagem primária considerados produto a granel;

XXXIX - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel;

XL - protocolo: documento que fornece instruções de como executar e registrar certas operações discretas;

XLI - qualificação: ação de provar que quaisquer instalações, equipamentos, utilidades e sistemas funcionam corretamente e realmente levam aos resultados esperados;

XLII - quarentena: estado das matérias-primas ou do material de embalagem, produtos intermediários, a granel ou acabados, separados fisicamente, não necessariamente em ambientes distintos, ou por outros meios eficazes, enquanto se aguarda uma decisão sobre a sua liberação ou recusa;

XLIII - reanálise: análise realizada em matéria-prima/insumo, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do prazo de validade;

XLIV - reconciliação: comparação, considerando a variação normal, entre a quantidade teórica e real de produto ou materiais produzidos ou utilizados;

XLV - recuperação: introdução de todos ou parte dos lotes anteriores de qualidade exigida em outro lote em um estágio definido de fabricação;

XLVI - registro: documento que fornece evidências das ações adotadas para demonstrar a conformidade com as instruções - por exemplo, atividades, eventos, investigações e, no caso de lotes fabricados, um histórico de cada lote do produto, incluindo sua distribuição -, incluindo os dados brutos utilizados para gerar outros registros, sendo considerados como dados brutos todos os dados sobre os quais as decisões da qualidade são baseadas;

XLVII - relatório: documentação que registra a condução de exercícios, de projetos e de investigações específicas, juntamente com os resultados, conclusões e recomendações;

XLVIII - reprocesso: operação de todo ou parte de um lote de produto, de qualidade inaceitável, a partir de um estágio de produção definido, para que sua qualidade possa ser aceita após a realização de uma ou mais operações adicionais;

XLIX - Responsável Técnico: profissional reconhecido pela autoridade regulatória nacional que tem a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

L - rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem;

LI - simulação do processo asséptico: método de avaliação de um processo asséptico por intermédio de um meio de crescimento microbiano, considerando enchimento de meios como sinônimos, por exemplo, de enchimentos de produtos simulados, testes do meio, testes de enchimento, entre outros;

LII - sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA): processo de trabalho, no qual podem ser utilizadas diversas ferramentas, tanto de gestão da qualidade, quanto do gerenciamento de risco, que se aplica à identificação; à avaliação e à investigação de eventos (desvios, não conformidades, etc.) passados; à definição do plano de ação; à implementação das ações definidas no plano de ação e, por último, à verificação da efetividade das ações (corretivas e preventivas) implementadas, ou para cessar a causa raiz de eventos passados (desvios, não conformidades, etc.), evitando-se reincidências, ou para prevenir a ocorrência de eventos futuros (desvios, não conformidades, etc.); e se referindo a um componente do sistema da qualidade que, conduzido de maneira consistente e eficaz pela empresa, tem o poder de auxiliar na promoção da melhoria contínua do Sistema da Qualidade Farmacêutica;

LIII - sistema informatizado: sistema que inclui a entrada de dados, o processamento eletrônico e a saída de informações a serem utilizadas para relatórios ou controle automático;

LIV - Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV): solução estéril e apirogênica, destinada à aplicação parenteral em dose única, cujo volume é de 100mL ou superior, incluindo as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal; e

LV - validação: ação de provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados.

§ 1º O envase de produtos estéreis de que trata o inciso XVIII do caput deste artigo não é considerado parte do processo das operações de embalagem, sendo os produtos estéreis considerados produtos a granel quando em sua embalagem primária.

§ 2º No que se refere ao inciso XXVIII do caput deste artigo, para o controle do produto acabado, um lote de medicamento inclui todas as unidades da forma farmacêutica, que são feitas a partir da mesma massa inicial de material e foram submetidas a uma única série de operações de fabricação ou a uma única operação de esterilização ou, no caso de um processo de produção contínuo, todas as unidades fabricadas em um determinado período de tempo.

CAPÍTULO II

SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

Seção I

Introdução

Art. 4º O detentor de uma autorização para fabricação deve fabricar medicamentos, de forma a garantir que correspondam à finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínico, conforme apropriado, de forma a não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequadas.

§ 1º O cumprimento deste objetivo de qualidade é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização, bem como de seus fornecedores e distribuidores.

§ 2º Para alcançar este objetivo de qualidade de forma confiável, deve haver um Sistema da Qualidade Farmacêutica abrangente e corretamente implementado, incorporando as Boas Práticas de Fabricação e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade.

§ 3º O Sistema da Qualidade Farmacêutica deve ser totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada, por meio de revisão gerencial, de forma a promover a melhoria contínua da qualidade.

§ 4º Todos os componentes do Sistema da Qualidade Farmacêutica devem dispor de recursos adequados e pessoal competente, além de instalações e equipamentos apropriados e suficientes.

Art. 5º O Gerenciamento da Qualidade é um conceito abrangente, que cobre todas as questões que determinam, isolada ou conjuntamente, a qualidade de um produto.

§ 1º O Gerenciamento da Qualidade corresponde à soma dos arranjos organizados com o objetivo de garantir que os medicamentos tenham a qualidade exigida para o uso pretendido.

§ 2º O Gerenciamento da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabricação.

Art. 6º As Boas Práticas de Fabricação se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a descontinuação do produto.

Parágrafo único. O Sistema da Qualidade Farmacêutica pode se estender ao estágio do desenvolvimento farmacêutico, de forma a facilitar a inovação e a melhoria contínua, e fortalecer o vínculo entre o desenvolvimento farmacêutico e as atividades de fabricação.

Art. 7º O tamanho e a complexidade das atividades da empresa devem ser levados em consideração ao se desenvolver um novo Sistema de Qualidade Farmacêutica ou modificar um já existente.

§ 1º O projeto do sistema deve incorporar princípios apropriados do gerenciamento de risco, incluindo o uso de ferramentas apropriadas.

§ 2º Embora alguns aspectos do sistema possam ser corporativos de toda a empresa e outros se aplicarem em estabelecimentos específicos, a eficácia do sistema é normalmente demonstrada no nível do estabelecimento específico.

Art. 8º Um Sistema da Qualidade Farmacêutica adequado à fabricação de medicamentos deve garantir que:

I - a concepção do produto seja alcançada por meio do projeto, planejamento, implementação, manutenção e melhoria contínua de um sistema que permita a fabricação consistente de produtos com atributos de qualidade apropriados;

II - o conhecimento de produtos e processos seja gerenciado em todas as etapas do ciclo de vida;

III - os medicamentos sejam concebidos e desenvolvidos de forma a se levar em consideração os requerimentos das Boas Práticas de Fabricação;

IV - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas, e sejam adotadas as Boas Práticas de Fabricação;

V - as responsabilidades gerenciais sejam claramente especificadas;

VI - sejam tomadas providências para a fabricação, fornecimento e uso das matérias-primas e materiais de embalagem corretos, a seleção e monitoramento dos fornecedores e verificação da conformidade de cada recebimento com o fornecedor aprovado;

VII - existam processos para assegurar a gestão de atividades terceirizadas;

VIII - um estado de controle seja estabelecido e mantido por meio do desenvolvimento e uso de sistemas eficazes de monitoramento e controle para o desempenho do processo e para a qualidade do produto;

IX - os resultados do monitoramento de produtos e processos sejam levados em consideração na liberação do lote, na investigação de desvios e com o objetivo de tomar ações preventivas para evitar desvios potenciais que possam ocorrer no futuro;

X - todos os controles necessários em produtos intermediários e quaisquer outros controles em processo e validações sejam realizados;

XI - a melhoria contínua seja facilitada por meio da implementação de melhorias da qualidade apropriadas ao nível de conhecimento do processo e do produto;

XII - estejam implementados procedimentos para a avaliação prospectiva de mudanças planejadas e sua aprovação antes da implementação, levando-se em consideração as notificações e aprovações regulatórias, quando necessário;

XIII - após a implementação de qualquer mudança, uma avaliação seja realizada para confirmar que os objetivos de qualidade foram alcançados e que não houve impacto prejudicial não intencional na qualidade do produto;

XIV - um nível apropriado de análise da causa raiz seja aplicado durante a investigação de desvios, suspeitas de defeitos no produto e outros problemas;

XV - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ter certificado que cada lote do produto foi produzido e controlado de acordo com os requerimentos de registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

XVI - existam mecanismos para garantir que os medicamentos sejam armazenados, distribuídos e posteriormente manuseados de modo que a qualidade seja mantida ao longo do seu período de vida útil; e

XVII - exista um processo de autoinspeção e/ou auditoria da qualidade, que avalie regularmente a efetividade e a aplicabilidade do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º O nível apropriado de que trata o inciso XIV do caput deste artigo pode ser determinado pelo estabelecimento por meio da aplicação dos princípios de Gerenciamento de Risco na Qualidade.

§ 2º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, nos casos em que a(s) verdadeira(s) causa(s) raiz(es) do problema não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a identificação da(s) causa(s) raiz(es) mais provável(eis) e abordá-la(s).

§ 3º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, quando se suspeitar ou identificar erro humano como causa, isso deve ser justificado, tendo-se o cuidado de garantir que erros ou problemas de processo, de procedimento ou de sistema não tenham sido negligenciados, se for o caso.

§ 4º No que se refere o inciso XIV do caput deste artigo, ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações, devendo ser monitorada e avaliada a eficácia dessas ações, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.

Art. 9º A gestão superior da empresa tem a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica eficaz esteja implementado, disponha de recursos adequados e que as responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.

§ 1º A liderança da administração superior da empresa e sua participação ativa no Sistema da Qualidade Farmacêutica é essencial.

§ 2º Essa liderança deve garantir o apoio e o comprometimento da equipe em todos os níveis da organização ao Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Art. 10. Deve haver revisão gerencial periódica, com o envolvimento da administração superior da empresa, do desempenho do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica de forma que se identifiquem oportunidades de melhoria contínua de produtos, processos e do próprio sistema.

Art. 11. O Sistema da Qualidade Farmacêutica deve ser definido e documentado.

Parágrafo único. Um Manual da Qualidade ou documentação equivalente deve estar estabelecido e deve conter uma descrição do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, incluindo as responsabilidades de gestão.

Seção II

Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos

Art. 12. Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte do Gerenciamento da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico ou especificações do produto.

§ 1º As Boas Práticas de Fabricação dizem respeito tanto à produção quanto ao controle de qualidade.

§ 2º Os requisitos básicos das BPF são:

I - todos os processos de fabricação devem estar claramente definidos, sistematicamente revisados à luz da experiência, e demonstrar serem capazes de produzir medicamentos com a qualidade exigida e em conformidade com as suas especificações;

II - as etapas críticas dos processos de fabricação, bem como quaisquer mudanças significativas, devem estar validadas;

III - o fornecimento de todos os recursos necessários, incluindo:

a) pessoal qualificado e adequadamente treinado;

b) instalações e áreas adequadas;

c) equipamentos e serviços apropriados;

d) materiais, recipientes e rótulos corretos;

e) procedimentos e instruções aprovadas, de acordo com o Sistema da Qualidade Farmacêutica;

e

f) armazenagem e transporte adequados.

IV - as instruções e procedimentos devem ser escritos de forma instrutiva, em linguagem clara e inequívoca, especificamente aplicáveis aos recursos fornecidos;

V - os procedimentos devem ser seguidos corretamente e os operadores devem ser treinados para tal;

VI - os registros, que demonstrem que todas as etapas exigidas pelos procedimentos e instruções definidos foram consideradas e que a quantidade e qualidade do produto estão conforme o previsto, devem ser realizados durante a fabricação, manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro automático;

VII - quaisquer desvios significativos devem ser integralmente registrados e investigados com o objetivo de determinar a causa raiz e implementar as ações corretivas e preventivas apropriadas;

VIII - registros de fabricação, incluindo a distribuição, que permitam o rastreamento do histórico completo de um lote devem ser mantidos de forma compreensível e acessível;

IX - a distribuição dos produtos deve minimizar qualquer risco a sua qualidade e levar em consideração as boas práticas de distribuição;

X - um sistema deve estar disponível para recolher qualquer lote de produto, em comercialização ou distribuição; e

XI - as reclamações sobre os produtos devem ser examinadas, as causas dos desvios de qualidade investigadas e medidas apropriadas adotadas em relação aos produtos com desvio e em relação à prevenção da recorrência.

Seção III

Controle de Qualidade

Art. 13. O Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

Art. 14. Os requerimentos básicos do Controle de Qualidade são:

I - instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem e teste de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados e, onde apropriado, para monitoramento das condições ambientais para fins de BPF;

II - amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados devem ser coletadas por pessoal autorizado e por meio de métodos aprovados;

III - os métodos analíticos devem ser validados;

IV - os registros (manual ou por meio eletrônico) devem ser feitos, demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

V - os produtos acabados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa em conformidade com o descrito no registro ou na autorização para uso em ensaio clínico os componentes devem ter a pureza exigida, estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

VI - os resultados da inspeção e dos testes realizados nos materiais, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser registrados, demonstrando que foram formalmente avaliados em relação à especificação, que deve incluir a revisão e avaliação da documentação relevante de produção e uma avaliação dos desvios dos procedimentos especificados;

VII - nenhum lote de produto deve ser liberado para comercialização ou distribuição antes da certificação, por uma Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, de que este está em conformidade com os requerimentos das autorizações relevantes; e

VIII - amostras de referência suficientes de matérias-primas e produtos devem ser mantidas de acordo com a instrução normativa específica para permitir a futura análise do produto, se necessário.

Seção IV

Revisão da qualidade do produto

Art. 15. Revisões periódicas da qualidade de todos os medicamentos autorizados, incluindo produtos exclusivos de exportação, devem ser conduzidas com o objetivo de verificar a consistência do processo existente, verificar a adequação das especificações aplicadas tanto para matéria-prima quanto para produto acabado, evidenciar quaisquer tendências e identificar melhorias em produtos e processos.

Art. 16. As revisões da qualidade do produto devem, normalmente, ser conduzidas e documentadas anualmente, levando em consideração as revisões anteriores.

Art. 17. A revisão da qualidade do produto deve incluir, pelo menos, revisão:

I - das matérias-primas, incluindo os materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas;

II - dos controles em processos críticos e dos resultados de controle de qualidade dos produtos acabados;

III - de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;

IV - de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;

V - de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

VI - das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);

VII - dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;

VIII - de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade do produto e às investigações realizadas na ocasião;

IX - da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento do produto;

X - dos compromissos pós-aprovação para novos registros e alterações pós-registro;

XI - da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, por exemplo, de sistema de ventilação, aquecimento e ar-condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, entre outros; e

XII - de quaisquer disposições contratuais, definidas no Capítulo VIII desta Resolução, referente às atividades terceirizadas, para assegurar que estejam atualizadas.

Art. 18. O fabricante e, eventualmente, o detentor do registro do medicamento, devem avaliar os resultados da revisão e decidir se uma ação corretiva e preventiva ou qualquer revalidação precisam ser realizadas, no âmbito do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. Devem existir procedimentos de gerenciamento para a revisão e gestão permanente das ações de que trata o caput deste artigo, e a efetividade desses procedimentos deve ser verificada durante a autoinspeção.

Art. 19. Revisões de qualidade podem ser agrupadas por tipo de produto, quando justificado cientificamente.

Art. 20. Se o detentor do registro não for o fabricante do medicamento, deve existir um acordo técnico implementado entre as partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão de qualidade do produto.

Parágrafo único. A Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica responsável pela certificação final do lote, juntamente com o detentor do registro, deve assegurar que a revisão de qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.

Seção V

Gerenciamento de Risco da Qualidade

Art. 21. O Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos para a qualidade do medicamento.

Parágrafo único. O Gerenciamento de Risco da Qualidade pode ser aplicado de forma proativa e retrospectiva.

Art. 22. Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade são:

I - a avaliação do risco à qualidade é baseada em conhecimento científico, experiência com o processo e, em última instância, vincula-se à proteção do paciente; e

II - o nível de esforço, formalidade e documentação do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade é compatível com o nível de risco.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Seção I

Introdução

Art. 23. Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar corretamente todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável.

Art. 24. As responsabilidades individuais devem estar claramente definidas, compreendidas e registradas por todos os envolvidos.

Art. 25. Todo o pessoal deve estar ciente dos princípios das Boas Práticas de Fabricação que os afetam e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, relevantes para suas necessidades.

Seção II

Disposições gerais

Art. 26. O fabricante deve dispor de pessoal em número adequado e com as qualificações e experiência prática necessárias.

Art. 27. A administração superior da empresa deve determinar e fornecer recursos adequados e apropriados (humanos, financeiros, de materiais, instalações e equipamentos) para implementar e manter o Sistema da Qualidade Farmacêutica e melhorar sua efetividade continuamente.

Art. 28. As responsabilidades atribuídas a qualquer indivíduo não devem ser tão extensas a ponto de apresentar qualquer risco para a qualidade.

Art. 29. O fabricante deve possuir um organograma em que as relações entre os Responsáveis pela Produção, Controle de Qualidade e, quando aplicável, o Responsável pela Garantia da Qualidade ou Unidade da Qualidade, e a posição do Responsável Técnico sejam claramente apresentados na hierarquia gerencial.

Art. 30. As pessoas que ocupam cargos de responsabilidade devem ter as suas funções específicas registradas em descrições de cargo e a autoridade adequada para execução das suas responsabilidades.

§ 1º As funções de responsabilidade podem ser delegadas para pessoas designadas com um nível satisfatório de qualificação.

§ 2º Não deve haver lacunas ou sobreposições de responsabilidade injustificadas no que diz respeito ao pessoal envolvido na aplicação das Boas Práticas de Fabricação.

Art. 31. A administração superior da empresa tem a responsabilidade final de garantir que um Sistema da Qualidade Farmacêutica efetivo esteja implementado para atingir os objetivos da qualidade, e que as atribuições, responsabilidades e autoridades sejam definidas, comunicadas e implementadas em toda a organização.

Art. 32. A administração superior da empresa deve estabelecer uma política da qualidade que descreva as definições e intenções gerais da empresa em relação à qualidade e deve, ainda, garantir adequação e efetividade contínuas do Sistema da Qualidade Farmacêutica e da conformidade com as BPF, por meio da participação na revisão do gerenciamento.

Seção III

Pessoal-chave

Art. 33. A administração superior deve designar o Pessoal-Chave da Gestão, incluindo o Responsável pela Produção, o Responsável pelo Controle de Qualidade, Pessoa(s) Delegada(s) pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica para a liberação dos produtos.

Parágrafo único. Deve haver independência entre o Responsável pela Produção e a(s) Pessoa(s) Delegada(s) pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica designada(s) para as liberações dos produtos.

Art. 34. As posições-chave, normalmente, devem ser ocupadas por pessoal em tempo integral.

Art. 35. Os Responsáveis pela Produção e Controle de Qualidade devem ser independentes entre si.

§ 1º Em grandes organizações, pode ser necessário delegar algumas das funções do Pessoal-Chave.

§ 2º Um responsável pela Unidade da Qualidade ou responsável pela Garantia da Qualidade pode ser nomeado, dependendo do tamanho e estrutura organizacional da empresa.

§ 3º Quando a separação prevista no § 2º deste artigo ocorrer, algumas das responsabilidades descritas no art. 36 desta Resolução são compartilhadas com o Responsável pelo Controle de Qualidade e com o Responsável pela Produção, e a administração superior deve, portanto, providenciar a definição das funções, responsabilidades e autoridades.

Art. 36. O Responsável pela Produção tem as seguintes responsabilidades:

I - garantir que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com a documentação apropriada, a fim de se obter a qualidade requerida;

II - aprovar as instruções relativas às operações de produção e assegurar sua estrita implementação;

III - assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa designada;

IV - garantir a qualificação e manutenção do seu departamento, instalações e equipamentos;

V - garantir que as validações apropriadas sejam executadas; e

VI - assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos necessários ao pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados de acordo com as necessidades.

Art. 37. O Responsável pelo Controle de Qualidade geralmente tem as seguintes responsabilidades:

I - aprovar ou rejeitar, conforme julgar apropriado, matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados;

II - garantir que todos os testes necessários sejam realizados e os registros associados avaliados;

III - aprovar especificações, instruções de amostragem, métodos de análise e outros procedimentos do Controle de Qualidade;

IV - aprovar e monitorar quaisquer análises contratadas;

V - assegurar a qualificação e manutenção do seu departamento, instalações e equipamentos;

VI - garantir que as validações apropriadas sejam realizadas; e

VII - assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos do pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados, de acordo com as necessidades.

Art. 38. Os Responsáveis pela Produção, Controle de Qualidade e, quando relevante, o Responsável pela Garantia de Qualidade ou Responsável pela Unidade da Qualidade, geralmente, têm algumas responsabilidades compartilhadas, ou exercidas conjuntamente, relacionadas à qualidade, incluindo a concepção, a efetiva implementação, o monitoramento e a manutenção do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. As responsabilidades de que trata o caput deste artigo podem incluir:

I - a autorização de procedimentos por escrito e outros documentos, incluindo alterações;

II - o monitoramento e o controle dos ambientes de fabricação;

III - a higiene das instalações;

IV - a validação de processo;

V - treinamento;

VI - a aprovação e o monitoramento de fornecedores de materiais;

VII - a aprovação e o monitoramento dos fabricantes contratados e prestadores de outros serviços terceirizados relacionadas às BPF;

VIII - o estabelecimento e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;

IX - a retenção de registros;

X - o monitoramento do cumprimento dos requisitos das BPF;

XI - a inspeção, a investigação e amostragem, com o objetivo de monitorar os fatores que possam afetar a qualidade do produto;

XII - a participação em revisões gerenciais de desempenho do processo, qualidade do produto e do Sistema da Qualidade Farmacêutica em busca da melhoria contínua; e

XIII - garantir que exista um processo de comunicação e escalonamento temporal e efetivo de forma que problemas de qualidade sejam tratados nos níveis apropriados de gestão.

Seção IV

Treinamento

Art. 39. O fabricante deve fornecer treinamento para todo o pessoal cujas funções sejam exercidas nas áreas de produção e armazenamento ou laboratórios de controle (incluindo o pessoal técnico, de manutenção e limpeza) e para outras pessoas cujas atividades possam afetar a qualidade do produto.

Art. 40. Além do treinamento básico sobre a teoria e a prática do Sistema da Qualidade Farmacêutica e das BPF, o pessoal recém-contratado deve receber treinamento adequado às tarefas que lhe são atribuídas.

Art. 41. Deve ser fornecido treinamento continuado, e sua efetividade prática deve ser periodicamente avaliada.

Art. 42. Os programas de treinamento devem estar disponíveis, aprovados pelo Responsável pela Produção ou pelo Responsável pelo Controle de Qualidade, conforme apropriado.

Art. 43. Os registros de treinamento devem ser mantidos.

Art. 44. O pessoal que trabalha em áreas com risco de contaminação microbiológica dos produtos, por exemplo, em áreas limpas, ou o pessoal que trabalha em áreas com risco de contaminação do operador e cruzada entre produtos, como as áreas onde materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes são manuseados, devem receber treinamento específico.

Art. 45. Os visitantes ou pessoal não treinado, preferencialmente, não devem ser conduzidos pelas áreas de produção e de controle de qualidade.

Parágrafo único. Se for inevitável, eles devem ser cuidadosamente supervisionados e receber informações com antecedência, especialmente sobre higiene pessoal e roupas protetoras necessárias.

Art. 46. O Sistema da Qualidade Farmacêutica e todas as medidas capazes de melhorar sua compreensão e implementação devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

Seção V

Higiene e saúde pessoal

Art. 47. Devem ser estabelecidos programas de higiene detalhados e adaptados às várias necessidades da fábrica.

Art. 48. Os programas de higiene devem incluir procedimentos relativos à saúde, práticas de higiene e paramentação.

Parágrafo único. Esses procedimentos devem ser compreendidos e seguidos rigorosamente por todas as pessoas cujas funções impliquem na presença nas áreas de produção e controle.

Art. 49. A gestão deve promover os programas de higiene que devem ser amplamente discutidos durante as sessões de treinamento.

Art. 50. Todo o pessoal deve passar por exame médico no momento da contratação.

Art. 51. Após o primeiro exame médico, outros exames devem ser realizados quando necessário para assegurar o trabalho e a saúde pessoal.

Art. 52. É de responsabilidade do fabricante prover instruções escritas para garantir que as condições de saúde de seus colaboradores que possam impactar na qualidade dos produtos sejam imediatamente informadas.

Art. 53. Devem ser adotadas medidas para garantir que nenhuma pessoa afetada por uma doença infecciosa ou que tenha lesões abertas na superfície exposta do corpo seja envolvida na fabricação de medicamentos.

Art. 54. Toda pessoa que entrar nas áreas de fabricação deve usar roupas protetoras adequadas às operações a serem executadas.

Art. 55. É proibido comer, beber, mascar, fumar, ou armazenar alimentos, bebidas, materiais derivados do tabaco ou medicamentos de uso pessoal nas áreas de produção e armazenamento.

Art. 56. Qualquer prática que não seja higiênica dentro das áreas de fabricação ou em qualquer outra área em que o produto possa ser adversamente afetado deve ser proibida.

Art. 57. Deve ser evitado contato direto entre as mãos do operador e o produto exposto, assim como com qualquer parte do equipamento que entre em contato com os produtos.

Art. 58. O pessoal deve ser instruído sobre a utilização das instalações para lavagem das mãos.

Art. 59. Quaisquer requerimentos específicos para a fabricação de grupos especiais de produtos, por exemplo preparações estéreis, estão estabelecidos nas instruções normativas específicas.

Seção VI

Consultores

Art. 60. Os consultores devem ter instrução, treinamento e experiência adequados, para que estejam aptos a orientarem sobre o assunto para o qual foram selecionados.

Art. 61. Os registros devem ser mantidos com informações sobre nome, endereço, qualificações e tipo de serviço prestado por consultores.

CAPÍTULO IV

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Seção I

Introdução

Art. 62. As instalações e os equipamentos devem estar localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a serem executadas.

Art. 63. O desenho e o projeto devem minimizar risco de erros e permitir limpeza e manutenção efetiva, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de pó ou sujeira ou quaisquer prejuízos para a qualidade dos produtos.

Seção II

Instalações

Subseção I

Disposições gerais

Art. 64. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.

Art. 65. As instalações devem ser cuidadosamente mantidas, garantindo que as operações de reparo e manutenção não apresentem quaisquer riscos para a qualidade dos produtos.

Art. 66. As instalações devem ser limpas e, quando for o caso, desinfetadas de acordo com procedimentos detalhados e escritos.

Art. 67. A iluminação, temperatura, umidade e ventilação devem ser adequadas, não devendo prejudicar, direta ou indiretamente, os medicamentos durante a sua fabricação e armazenamento, ou o funcionamento preciso dos equipamentos.

Art. 68. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a garantir máxima proteção contra a entrada de insetos ou outros animais.

Art. 69. Devem ser tomadas medidas para impedir a entrada de pessoas não autorizadas nas instalações em geral.

Art. 70. As áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não devem ser utilizadas como passagem por pessoal que não trabalhe nessas áreas.

Subseção II

Áreas de produção

Art. 71. A contaminação cruzada deve ser prevenida para todos os produtos por meio de um projeto adequado e da operação apropriada das instalações de fabricação.

§ 1º As medidas para prevenir a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos.

§ 2º Os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.

§ 3º Dependendo do nível de risco, pode ser necessário dedicar instalações e equipamentos para operações de fabricação e/ou embalagem de forma a controlar o risco apresentado por alguns medicamentos.

§ 4º Instalações dedicadas são necessárias para fabricação, quando:

I - o risco não pode ser adequadamente controlado por medidas operacionais e/ou técnicas;

II - os dados científicos da avaliação toxicológica não dão suporte a um risco controlável, como potencial alergênico de materiais altamente sensibilizantes, incluindo os beta-lactâmicos; e

III - os limites de resíduos relevantes, derivados da avaliação toxicológica, não podem ser satisfatoriamente determinados por um método analítico validado.

Art. 72. As instalações devem, preferencialmente, ser planejadas de uma maneira que permita que a produção seja conduzida em áreas interligadas de acordo com uma ordem lógica, que corresponda à sequência das operações e aos níveis de limpeza requeridos.

Art. 73. O espaço de trabalho e de armazenamento durante o processamento deve permitir a disposição ordenada e lógica dos equipamentos e materiais, a fim de minimizar o risco de mistura entre os diversos produtos farmacêuticos, ou os seus componentes, evitar a contaminação cruzada e minimizar o

risco de omissão ou de aplicação incorreta de qualquer uma das etapas de fabricação ou controle.

Art. 74. Nas áreas onde matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, livres de rachaduras e juntas abertas, e não devem liberar material particulado, permitindo limpeza fácil e efetiva e, se necessário, desinfecção.

Art. 75. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instaladas de forma a evitar a criação de reentrâncias e facilitar a limpeza.

Art. 76. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de fabricação.

Art. 77. Os ralos devem ser sifonados e ter dimensões adequadas.

Art. 78. Canaletas abertas devem ser evitadas, entretanto, se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.

Art. 79. As áreas de produção devem ser efetivamente ventiladas, com instalações de tratamento do ar apropriadas, incluindo temperatura e, onde necessário, umidade e filtração, aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.

Art. 80. A pesagem de matérias-primas usualmente deve ser realizada em uma sala separada, projetada para tal uso.

Art. 81. Nos casos em que é gerado pó, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou na embalagem de produtos sólidos, devem ser tomadas medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.

Art. 82. As instalações de embalagem de medicamentos devem ser especificamente projetadas e construídas para que misturas ou contaminação cruzada sejam evitadas.

Art. 83. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais em linha.

Art. 84. Os controles em processo podem ser executados na área de produção, desde que não representem nenhum risco para esta atividade.

Subseção III

Áreas de armazenamento

Art. 85. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para permitir o estoque ordenado das várias categorias de materiais e produtos, tais como matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em sua condição de quarentena, liberados, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.

Art. 86. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem, e devem ser limpas, secas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura.

Parágrafo único. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, verificadas e monitoradas.

Art. 87. As áreas de recebimento e expedição devem proteger os materiais e os produtos das variações climáticas.

Art. 88. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

Art. 89. Se a quarentena for assegurada por meio da armazenagem em áreas separadas, estas áreas devem ser claramente identificadas e o seu acesso, restrito ao pessoal autorizado.

Parágrafo único. Qualquer sistema que substitua a quarentena física deve proporcionar um grau de segurança equivalente.

Art. 90. Preferencialmente, deve existir uma área separada para a amostragem de matérias-primas.

Parágrafo único. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

Art. 91. Devem existir locais segregados destinados ao armazenamento de materiais ou produtos rejeitados, recolhidos ou devolvidos.

Art. 92. Materiais ou produtos altamente ativos devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas.

Art. 93. Deve ser garantido o armazenamento seguro dos materiais impressos de embalagem, bem como dos demais materiais considerados críticos para a conformidade dos medicamentos.

Subseção IV

Áreas de controle de qualidade

Art. 94. Os laboratórios de Controle de Qualidade devem ser preferencialmente separados das áreas de produção.

Parágrafo único. Os laboratórios de controle de produtos biológicos, microbiológicos e radioisótopos também devem estar separados não somente entre si, mas também das áreas de produção.

Art. 95. Os laboratórios de controle devem ser projetados para as operações realizadas.

Parágrafo único. Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada e para o armazenamento adequado de amostras e registros.

Art. 96. Salas separadas podem ser necessárias para proteger instrumentos sensíveis à vibração, interferência elétrica, umidade etc.

Art. 97. Requerimentos especiais são necessários nos laboratórios que manuseiam substâncias particulares, tais como amostras biológicas ou radioativas.

Subseção V

Áreas auxiliares

Art. 98. As salas de descanso e refeitórios devem ser separadas de outras áreas.

Art. 99. Os vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriados ao número de usuários.

Art. 100. Os sanitários não devem se comunicar diretamente com as áreas de produção ou armazenamento.

Art. 101. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção.

Parágrafo único. Se for necessário armazenar peças e ferramentas na área de produção, estas devem ser mantidas em salas ou armários reservados para esse fim.

Art. 102. Instalações para animais devem ser isoladas de outras áreas, possuir entrada separada para os animais e sistema de ventilação exclusivo.

Seção III

Equipamentos

Art. 103. Os equipamentos utilizados na fabricação devem ser projetados, localizados e mantidos de acordo com a finalidade pretendida.

Art. 104. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer perigo à qualidade dos produtos.

Art. 105. Os equipamentos de fabricação devem ser projetados de modo a permitir a limpeza fácil e completa.

Parágrafo único. Devem ser limpos, em conformidade com procedimentos detalhados por escrito, e somente devem ser armazenados se estiverem limpos e secos.

Art. 106. A lavagem e a limpeza dos equipamentos devem ser selecionadas e realizadas de forma a não constituírem fonte de contaminação.

Art. 107. Os equipamentos devem ser instalados de forma a evitar qualquer risco de erro ou de contaminação.

Art. 108. Os equipamentos de produção não devem apresentar qualquer perigo aos produtos.

Parágrafo único. As partes destes equipamentos que entram em contato com os produtos não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas a tal ponto que afetem a qualidade do produto e, dessa forma, representem um perigo.

Art. 109. As balanças e equipamentos de medição, com precisão e escala apropriadas, devem estar disponíveis para operações de produção e controle.

Art. 110. Os equipamentos de medição, pesagem, registro e controle devem ser calibrados e verificados em intervalos definidos e por métodos apropriados.

Parágrafo único. Registros adequados da calibração de que trata o caput deste artigo devem ser mantidos.

Art. 111. A tubulação fixa deve ser claramente identificada para indicar o seu conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

Art. 112. A tubulação de água purificada e água para injetáveis e, se for o caso, de qualquer outro tipo de água, deve ser sanitizada de acordo com procedimentos escritos que contenham detalhes sobre os limites de contaminação microbiológica, bem como as medidas a serem adotadas.

Art. 113. Os equipamentos com defeitos devem, se possível, ser removidos das áreas de produção e de controle de qualidade, ou, quando a remoção não for possível, devem, no mínimo, ser claramente identificados como tal.

CAPÍTULO V

DOCUMENTAÇÃO

Seção I

Introdução

Art. 114. A documentação constitui parte essencial do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, sendo fundamental para operar em conformidade com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação.

§ 1º Os vários tipos de documentos e mídias utilizados devem ser totalmente definidos no Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica do fabricante.

§ 2º A documentação pode existir em uma variedade de formas, incluindo mídia impressa, eletrônica ou fotográfica.

§ 3º O principal objetivo do sistema de documentação utilizado deve ser estabelecer, controlar, monitorar e registrar todas as atividades que, direta ou indiretamente, afetam todos os aspectos da qualidade dos medicamentos.

§ 4º A documentação que constitui o Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica deve incluir detalhes instrutivos suficientes para facilitar o entendimento comum dos requerimentos, além de permitir o registro satisfatório dos vários processos e a avaliação de quaisquer observações, para que a aplicação contínua dos requisitos possa ser demonstrada.

Art. 115. Existem dois tipos principais de documentação utilizados para gerenciar e registrar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, as instruções (orientações e requerimentos) e os registros e/ou relatórios.

Parágrafo único. As Boas Práticas de documentação devem ser aplicadas de acordo com o tipo de documento.

Art. 116. Devem ser implementados controles adequados para garantir a precisão, integridade, disponibilidade e legibilidade dos documentos.

§ 1º Os documentos de instrução devem estar livres de erros e disponíveis por escrito.

§ 2º O termo "escrito" significa registrado ou documentado em mídia a partir da qual os dados podem ser processados em um formato legível.

Seção II

Geração e controle de documentação

Art. 117. Todos os tipos de documentos devem ser definidos e cumpridos.

§ 1º Os requisitos devem ser igualmente aplicados a todos os tipos de mídia de documento.

§ 2º Sistemas complexos precisam ser compreendidos, bem documentados, validados e controles adequados devem estar presentes.

§ 3º Os documentos (instruções e registros) podem existir de forma híbrida, possuindo elementos eletrônicos e em papel.

§ 4º Medidas de controle e de relação para documentos mestres, cópias oficiais, manuseio de dados e registros precisam ser definidos para sistemas híbridos e homogêneos.

§ 5º Devem ser implementados controles apropriados para documentos eletrônicos, como modelos, formulários e documentos mestre.

§ 6º Durante todo o período de retenção, devem existir controles apropriados para garantir a integridade do registro.

Art. 118. Os documentos devem ser projetados, preparados, revisados e distribuídos com cuidado.

§ 1º Os documentos devem estar em conformidade com as partes relevantes dos arquivos de especificação do produto, de fabricação e dos dossiês de registro, conforme apropriado.

§ 2º A reprodução de documentos de trabalho a partir de documentos mestres não deve permitir a ocorrência de erros.

Art. 119. Os documentos contendo instruções devem ser aprovados, assinados e datados por pessoas apropriadas e autorizadas.

§ 1º Os documentos devem ter conteúdo não ambíguo e identificação única.

§ 2º A data de efetividade dos documentos deve ser definida.

Art. 120. Os documentos contendo instruções devem ser dispostos de forma ordenada e de fácil verificação.

§ 1º O estilo e o idioma dos documentos devem se adequar ao uso pretendido.

§ 2º Os Procedimentos Operacionais Padrão, as Instruções de Trabalho e os Métodos devem ser escritos preferencialmente no modo imperativo.

Art. 121. Os documentos relacionados ao Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica devem ser revisados regularmente e mantidos atualizados.

Parágrafo único. Quando um documento for revisado, os sistemas devem operar de forma a impedir o uso inadvertido de documentos obsoletos.

Art. 122. Os documentos não devem ser escritos à mão.

Parágrafo único. Nos casos em que haja a necessidade de inserção de dados, deve haver espaço suficiente para tais inserções.

Seção III

Boas Práticas de documentação

Art. 123. As entradas manuscritas devem ser feitas de maneira clara, legível e indelével.

Art. 124. Os registros devem ser realizados ou completados sempre que uma ação for realizada e de modo a permitir que todas as atividades significativas relativas à fabricação de medicamentos sejam rastreáveis.

Art. 125. Toda a alteração feita no registro de um documento deve ser assinada e datada, devendo permitir a leitura da informação original.

Parágrafo único. Quando apropriado, o motivo da alteração deve ser registrado.

Seção IV

Retenção de documentos

Art. 126. Deve ser claramente definido com qual registro cada atividade de fabricação está relacionada e onde este registro está localizado.

Parágrafo único. Devem existir controles seguros e, se necessário, validados, de forma a garantir a integridade do registro durante todo o período de retenção.

Art. 127. A documentação de lote deve ser mantida por um ano após a expiração do lote a que se refere ou por pelo menos, cinco anos, após a certificação do lote por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, o que for mais longo.

§ 1º No caso de medicamentos experimentais, a documentação de lote deve ser mantida por, pelo menos, cinco anos após a conclusão ou descontinuação formal do último estudo clínico em que o lote tiver sido utilizado.

§ 2º Outros requisitos para a retenção de documentação podem estar descritos na legislação em relação a tipos específicos de produto (por exemplo, Medicamentos de Terapia Avançada) e podem especificar sobre a necessidade de períodos de retenção mais longos a determinados documentos.

Art. 128. O período de retenção de outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a sua finalidade de suporte.

§ 1º A documentação crítica, incluindo dados brutos (por exemplo, relacionados com validação ou estabilidade), a qual suporta informações de registro, deve ser mantida enquanto a autorização permanecer em vigor.

§ 2º A obsolescência e a posterior não retenção de dados, como por exemplo estudos de validação e estabilidade, que tenham sido substituídos por um conjunto completo de novos dados é aceitável desde que a documentação não tenha determinação temporal de retenção em vigor por força de estar relacionada a um lote comercial.

Seção V

Especificações

Art. 129. Deve haver especificações devidamente autorizadas e datadas para matérias-primas, material de embalagem e produtos acabados.

Subseção I

Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

Art. 130. As especificações de matérias-primas e materiais de embalagem primários ou impressos devem incluir ou fazer referência aos itens abaixo, se aplicável:

I - descrição dos materiais, incluindo:

- a) o nome e a referência do código interno;
- b) a referência, se houver, a uma monografia farmacopeica;
- c) os fornecedores aprovados e, se for pertinente, o fabricante original do material; e
- d) um modelo ou arte dos materiais impressos.

II - instruções para amostragem e análise;

III - requisitos qualitativos e quantitativos com limites de aceitação;

IV - condições de armazenamento e precauções; e

V - o período máximo de armazenamento antes de uma reanálise.

Subseção II

Especificações para produtos intermediários e a granel

Art. 131. As especificações para produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis para etapas críticas ou se esses produtos forem adquiridos ou expedidos.

Parágrafo único. As especificações devem ser semelhantes às especificações para matérias-primas ou para produtos acabados, conforme o caso.

Subseção III

Especificações para produtos acabados

Art. 132. As especificações para produtos acabados devem incluir ou fazer referência a(o):

I - nome do produto e o código de referência, quando aplicável;

II - fórmula;

III - descrição da forma farmacêutica e detalhes da embalagem;

IV - instruções para amostragem e análises;

V - requisitos qualitativos e quantitativos, com limites de aceitação;

VI - condições de armazenamento e quaisquer precauções especiais de manuseio, quando aplicável; e

VII - prazo de validade.

Seção VI

Fórmula de fabricação e instruções de processo

Art. 133. Devem existir fórmulas de fabricação e instruções de processo aprovadas e por escrito para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

Art. 134. A fórmula de fabricação deve incluir:

I - nome e código de referência do produto relacionado à sua especificação;

II - descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;

III - lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas, com a quantidade descrita de cada uma, com a menção a qualquer substância que possa desaparecer durante o processo; e

IV - declaração do rendimento final esperado com os limites aceitáveis e dos rendimentos intermediários relevantes, quando aplicável.

Art. 135. As instruções de processo devem incluir:

I - declaração do local de processo e do equipamento principal a ser utilizado;

II - os métodos, ou referência aos métodos, a serem utilizados para preparar os equipamentos críticos (por exemplo, limpeza, montagem, calibração, esterilização);

III - verificações para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários para o processo planejado, e que o equipamento esteja limpo e adequado para uso;

IV - instruções de processo detalhadas por etapa [por exemplo verificações de materiais, pré-tratamentos, sequência de adição de materiais e parâmetros críticos do processo (tempo, temperatura etc.);

V - as instruções para qualquer controle em processo e seus limites;

VI - quando necessário, os requisitos para o armazenamento dos produtos a granel; incluindo o recipiente, a rotulagem e as condições especiais de armazenamento, quando aplicável; e

VII - quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Subseção I

Instruções para embalagem

Art. 136. Deve haver instruções aprovadas para a operação de embalagem de cada produto, tamanho e tipo de embalagem.

Parágrafo único. As instruções de que trata o caput deste artigo devem incluir, ou fazer referência a(o):

I - nome do produto, incluindo o número do lote de produto a granel e terminado;

II - descrição de sua forma farmacêutica e concentração, quando aplicável;

III - tamanho da embalagem expresso em número, peso ou volume do produto no recipiente final;

IV - uma lista completa de todos os materiais de embalagem necessários, incluindo quantidades, tamanhos e tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material de embalagem;

V - quando apropriado, um exemplo ou reprodução dos materiais de embalagem impressos relevantes e instruções que indiquem onde aplicar as referências aos números de lote e prazo de validade do produto;

VI - verificações para confirmar que o equipamento e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não necessários às operações de embalagem planejadas (liberação da linha), e que o equipamento esteja limpo e adequado para uso;

VII - precauções especiais a serem observadas, incluindo um exame cuidadoso da área e do equipamento, a fim de assegurar a liberação da linha antes do início das operações;

VIII - uma descrição da operação de embalagem, incluindo quaisquer operações subsidiárias significativas, e do equipamento a ser usado; e

IX - detalhes dos controles em processo com instruções para amostragem e limites de aceitação.

Subseção II

Do registro de processamento de lote

Art. 137. Um registro de processamento de lote deve ser mantido para cada lote processado.

§ 1º Este registro deve ser baseado nas partes relevantes da Fórmula de Fabricação e nas Instruções de Processo atualmente aprovadas, e deve conter as seguintes informações:

I - nome e o número do lote do produto;

II - datas e horários de início de fases intermediárias significativas e de conclusão da produção;

III - identificação (iniciais ou rubricas) do(s) operador(es) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo e, quando apropriado, o nome de qualquer pessoa que verificou essas operações;

IV - número do lote e/ou número do controle analítico, bem como as quantidades de cada matéria-prima efetivamente pesada, incluindo o número do lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado adicionado;

V - qualquer operação de fabricação ou evento relevante e equipamento principal usado;

VI - registro dos controles em processo e as iniciais da(s) pessoa(s) que os executaram e os resultados obtidos;

VII - rendimento obtido do produto em diferentes e relevantes etapas de fabricação;

VIII - observações sobre quaisquer problemas incluindo os detalhes, com autorização assinada para qualquer desvio da Fórmula de Fabricação e Instruções de Processo; e

IX - aprovação das operações de fabricação pela pessoa responsável.

§ 2º Nos casos de processos validados, continuamente controlados e monitorados, os relatórios gerados automaticamente podem ser limitados a resumos de conformidade e relatórios de dados de exceção/resultados fora de especificações.

Subseção III

Registro de embalagem de lote

Art. 138. Deve ser mantido registro de embalagem do Lote para cada lote ou parte de lote processado.

Parágrafo único. Este registro deve ser baseado nas partes relevantes das Instruções de Embalagem.

Art. 139. O registro de embalagem do lote deve conter as seguintes informações:

I - nome e número do lote do produto;

II - data(s) e horários das operações de embalagem;

III - identificação (iniciais ou rubrica) do(s) operador(es) que realizou(aram) cada etapa significativa do processo e, quando apropriado, o nome da pessoa que verificou essas operações;

IV - registros para verificações de identidade e conformidade com as Instruções de Embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;

V - detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências a equipamentos e linhas de embalagem utilizadas;

VI - sempre que possível, amostras de materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo exemplos da codificação de lote, data de validade e qualquer sobreimpressão adicional;

VII - observações sobre quaisquer problemas ou eventos incomuns, incluindo detalhes, com autorização assinada para qualquer desvio das Instruções de Embalagem;

VIII - quantidades e número de referência ou identificação de todos os materiais de embalagem impressos e produto a granel emitidos, utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e as quantidades de produto obtido, a fim de proporcionar uma reconciliação adequada, havendo a possibilidade de justificativa para não incluir essa informação, caso haja controles eletrônicos robustos implementados durante a embalagem; e

IX - aprovação pela pessoa responsável das operações de embalagem.

Seção VII

Procedimentos e registros

Subseção I

Recebimento

Art. 140. Devem existir procedimentos escritos e registros para o recebimento de cada entrega de matéria-prima (incluindo produtos a granel, intermediários ou acabados), materiais de embalagem primária, secundária e impressos.

Art. 141. Os registros de recebimento devem incluir:

I - o nome do material e o número de recipientes na nota de entrega;

II - o nome e/ou código interno do material, se for diferente do correspondente citado no inciso I deste artigo;

III - a data do recebimento;

IV - o nome do fornecedor e nome do fabricante;

V - o número de lote ou número de referência do fabricante;

VI - a quantidade total e o número de recipientes recebidos;

VII - o número do lote atribuído após o recebimento; e

VIII - qualquer comentário relevante.

Art. 142. Deve haver procedimentos escritos relativos à rotulagem interna, à quarentena e armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais, conforme apropriado.

Subseção II

Amostragem

Art. 143. Deve haver procedimentos escritos para amostragem, que incluam os métodos e equipamentos a serem utilizados, as quantidades a serem amostradas e quaisquer precauções a serem observadas para evitar a contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade.

Subseção III

Análises

Art. 144. Deve haver procedimentos escritos para analisar materiais e produtos em diferentes estágios de fabricação, descrevendo os métodos e equipamentos a serem utilizados.

Art. 145. Os testes realizados devem ser registrados.

Subseção IV

Outros

Art. 146. Os procedimentos escritos de liberação e rejeição devem estar disponíveis para materiais e produtos e, em particular, para a certificação do produto acabado para a venda por Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º Todos os registros devem estar disponíveis para a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 2º Um sistema deve estar implementado para indicar observações especiais e quaisquer alterações nos dados críticos.

Art. 147. Devem ser mantidos registros para a distribuição de cada lote de um produto a fim de facilitar o recolhimento, caso necessário.

Art. 148. Deve haver políticas, procedimentos, protocolos, relatórios e registros de ações tomadas ou conclusões alcançadas, quando apropriado, para os seguintes exemplos:

I - validação e qualificação de processos, equipamentos e sistemas;

II - montagem e calibração de equipamentos;

III - transferência de tecnologia;

IV - manutenção, limpeza e sanitização;

V - questões de pessoal, incluindo listas de assinaturas, treinamento em Boas Práticas de Fabricação e temas técnicos, vestuário e higiene e verificação da efetividade do treinamento;

VI - monitoramento ambiental;

VII - controle de pragas;

VIII - reclamações;

IX - recolhimento;

X - devoluções;

XI - controle de mudança;

XII - investigações sobre desvios e não conformidades;

XIII - auditorias internas de qualidade e de Boas Práticas de Fabricação;

XIV - resumos de registros, quando apropriado (por exemplo, revisão da qualidade do produto);

e

XV - auditorias em fornecedores.

Art. 149. Devem estar disponíveis procedimentos de operação claros para os principais equipamentos de fabricação e testes.

Art. 150. Devem ser mantidos livros de registros para testes analíticos importantes ou críticos, equipamentos de produção e áreas onde o produto foi processado.

Parágrafo único. Os livros de registro devem ser utilizados para registrar em ordem cronológica, conforme apropriado, qualquer uso da área, equipamento/método, calibrações, manutenção, limpeza ou operações de reparo, incluindo as datas e a identificação das pessoas que realizaram essas operações.

Art. 151. Deve ser mantido um inventário de documentos dentro do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

CAPÍTULO VI

PRODUÇÃO

Seção I

Introdução

Art. 152. As operações de produção devem respeitar procedimentos claramente definidos, devem satisfazer os princípios das Boas Práticas de Fabricação a fim de que sejam obtidos produtos com a qualidade exigida e em conformidade com as respectivas autorizações de fabricação e com o registro.

Seção II

Disposições gerais

Art. 153. A produção deve ser realizada e supervisionada por pessoas competentes.

Art. 154. Todo o manuseio de materiais e produtos, como recebimento e quarentena, amostragem, armazenamento, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição deve ser feito em conformidade com procedimentos ou instruções escritas e, se necessário, ser registrado.

Art. 155. Todos os materiais recebidos devem ser verificados para garantir que a remessa corresponda ao pedido.

Parágrafo único. Os recipientes devem ser limpos sempre que necessário e rotulados de modo que incluam os dados requeridos pelo sistema de qualidade da empresa receptora.

Art. 156. Danos aos recipientes e qualquer outro problema que possa afetar adversamente a qualidade do material devem ser investigados, registrados e relatados à Unidade de Qualidade.

Art. 157. Os materiais recebidos e os produtos acabados devem ser fisicamente ou administrativamente colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou processamento, até que sejam liberados para uso ou distribuição.

Art. 158. Produtos intermediários e a granel, adquiridos como tal, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.

Art. 159. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados em condições adequadas, definidas pelo fabricante de forma a tornar possível a segregação dos lotes e a rotação do estoque.

Art. 160. As verificações do rendimento e a reconciliação das quantidades devem ser realizadas sempre que necessário para garantir que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

Art. 161. Operações que envolvam produtos diferentes não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala, a menos que não haja risco de mistura ou de contaminação cruzada.

Art. 162. Em todas as fases do processo, os materiais e produtos devem ser protegidos contra contaminação microbiana e outras contaminações.

Art. 163. Devem ser tomadas precauções especiais quando se trabalhar com materiais ou produtos secos, a fim de evitar a geração e a disseminação de pó.

Parágrafo único. A determinação de que trata o caput deste artigo se aplica particularmente ao manuseio de materiais altamente perigosos, incluindo materiais altamente sensibilizantes.

Art. 164. Em todos os momentos durante o processo, todos os materiais, recipientes de granel, itens principais de equipamentos e, quando necessário, as salas utilizadas devem ser rotuladas e identificadas com uma indicação do produto ou material que está sendo processado, sua concentração, quando aplicável, e número do lote.

Parágrafo único. Quando for o caso, a indicação de que trata o caput deste artigo também deve mencionar o estágio de produção.

Art. 165. As etiquetas aplicadas em recipientes, equipamentos ou instalações devem ser claras, não ambíguas e no formato acordado pela empresa.

Parágrafo único. É recomendável e útil que, em adição ao texto nas etiquetas, se utilizem cores para indicar o status (por exemplo, em quarentena, aprovado, reprovado, limpo).

Art. 166. Devem ser realizadas verificações para garantir que os dutos e outras partes de equipamentos usados para o transporte de materiais e produtos de uma área para outra estejam conectados de maneira correta.

Art. 167. Qualquer desvio de instruções ou procedimentos deve ser evitado.

Parágrafo único. Caso ocorra um desvio, ele deve ser aprovado formalmente por uma pessoa competente, com o envolvimento da Unidade da Qualidade, quando apropriado.

Art. 168. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

Seção III

Prevenção da contaminação cruzada na produção

Art. 169. A fabricação de produtos não medicinais deve ser evitada em áreas e equipamentos destinados à produção de medicamentos, porém desde que justificada, pode ser autorizada desde que as medidas de prevenção à contaminação cruzada descritas nesta Seção e no Capítulo IV desta Resolução forem aplicadas.

Parágrafo único. A produção e/ou armazenamento de agrotóxicos, tais como pesticidas (exceto quando utilizados para a fabricação de medicamentos) e herbicidas, não podem ser autorizados em áreas utilizadas para a fabricação e/ou armazenamento de medicamentos.

Art. 170. A contaminação de uma matéria-prima ou de um produto por outra matéria-prima ou produto deve ser evitada.

§ 1º O risco de contaminação cruzada acidental resultante da liberação descontrolada de pó, gases, vapores, aerossóis, material genético ou organismos de substâncias ativas, outros materiais (de partida ou em processo) e produtos em processo, de resíduos em equipamentos e das roupas dos operadores deve ser avaliado.

§ 2º A significância deste risco varia com a natureza do contaminante e a do produto que está sendo contaminado.

§ 3º A contaminação cruzada é provavelmente a mais significativa nos produtos administrados por injeção ou por um longo período de tempo.

§ 4º A contaminação de todos os produtos representa um risco para a segurança do paciente, dependendo da natureza e extensão da contaminação.

Art. 171. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, conforme descrito no Capítulo IV desta Resolução.

Parágrafo único. A prevenção da contaminação cruzada deve contemplar atenção ao desenho do processo e implementação de quaisquer medidas técnicas ou organizacionais pertinentes, incluindo processos de limpeza eficazes e reprodutíveis, com vistas a controlar o risco de contaminação cruzada.

Art. 172. Um processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade, que inclua avaliação toxicológica e de potência, deve ser utilizado para avaliar e controlar os riscos de contaminação cruzada apresentados pelos produtos fabricados.

§ 1º Fatores incluindo o projeto e uso da instalação/equipamento, fluxo de pessoal e material, controles microbiológicos, características físico-químicas da substância ativa, características do processo, processos de limpeza e capacidades analíticas referentes aos limites relativos estabelecidos a partir da avaliação dos produtos também devem ser considerados.

§ 2º O resultado do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade deve ser a base para determinar a necessidade e a extensão de quais instalações e equipamentos devem ser dedicados a um determinado produto ou família de produtos.

§ 3º O resultado pode incluir a dedicação de partes específicas de contato com o produto ou a dedicação de toda a instalação de fabricação.

§ 4º Pode ser aceitável que se restrinjam as atividades de fabricação a uma área de produção segregada e autocontida dentro de uma instalação multiproduto, quando houver necessidade.

Art. 173. O resultado do processo de Gerenciamento de Risco da Qualidade deve ser a base para se determinar a extensão das medidas técnicas e organizacionais necessárias para o controle dos riscos de contaminação cruzada.

Parágrafo único. As medidas técnicas e organizacionais citadas no caput deste artigo podem incluir, mas não se limitam, às seguintes:

I - medidas técnicas:

a) instalação de fabricação dedicada (instalações e equipamentos);

b) áreas de produção autocontidas com equipamentos de produção e sistemas de aquecimento, ventilação e ar-condicionado separados, sendo desejável isolar certas utilidades de outras usadas em outras áreas;

c) desenho do processo de fabricação, instalações e equipamentos para minimizar o risco de contaminação cruzada durante o processo, manutenção e limpeza;

d) uso de "sistemas fechados" para produção e transferência de material/produto entre equipamentos;

e) uso de sistemas de barreira física, incluindo isoladores, como medidas de contenção;

f) remoção controlada de pó próximo à fonte do contaminante, por exemplo, por meio de exaustão localizada;

g) dedicação de equipamentos, de partes que entram em contato com o produto ou de partes selecionadas que sejam mais difíceis de limpar (por exemplo, filtros), e dedicação de ferramentas de manutenção;

h) uso de tecnologia de descartáveis de uso único;

i) uso de equipamentos projetados para facilitar a limpeza;

j) uso apropriado de antecâmaras e cascata de pressão para confinar um potencial contaminante derivado do ar em uma área específica;

k) minimização do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou insuficientemente tratado;

l) uso de sistemas de limpeza automáticos locais (Clean in place) de eficácia validada; e

m) para áreas comuns de lavagem, separação das áreas de lavagem, secagem e armazenamento de equipamentos.

II - medidas organizacionais:

a) dedicação de toda a instalação de produção ou o uso de uma área de produção autocontida em campanha organizada por tempo, seguida por um processo de limpeza de eficácia validada;

b) manutenção de roupas de proteção específicas dentro de áreas onde produtos com alto risco de contaminação cruzada são processados;

c) verificação de limpeza após cada campanha de produto deve ser considerada como uma ferramenta de detecção para apoiar a eficácia da abordagem de Gerenciamento de Risco da Qualidade para produtos considerados de maior risco;

d) verificação da limpeza de superfícies que não tiveram contato com o produto e monitoramento do ar dentro da área de fabricação e/ou áreas adjacentes, dependendo do risco de contaminação, a fim de demonstrar a eficácia das medidas de controle para contaminação pelo ar ou contaminação por transferência mecânica;

e) medidas específicas para manuseio de resíduos, água de rinsagem contaminada e vestimentas sujas;

f) registro de derramamentos, eventos acidentais ou desvios de procedimentos;

g) desenho dos processos de limpeza para instalações e equipamentos, de tal forma que os processos de limpeza não apresentem em si um risco de contaminação cruzada;

h) instruções detalhadas para os registros de processos de limpeza para garantir a conclusão da limpeza de acordo com os procedimentos aprovados e uso de etiquetas de status de limpeza em equipamentos e áreas de fabricação;

i) uso em campanha de áreas comuns de lavagem; e

j) supervisão do comportamento durante o trabalho para garantir a eficácia do treinamento e a conformidade com os controles em processos relevantes.

Art. 174. Medidas para prevenir a contaminação cruzada e sua eficácia devem ser revistas periodicamente de acordo com os procedimentos estabelecidos.

Seção IV

Validação

Art. 175. Os estudos de validação devem reforçar as Boas Práticas de Fabricação e serem conduzidos de acordo com procedimentos definidos.

Parágrafo único. Os resultados e conclusões dos estudos de validação devem ser registrados.

Art. 176. Quando qualquer nova fórmula de fabricação ou método de preparação for adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar sua adequação ao processo da rotina.

Parágrafo único. O processo definido de que trata o caput deste artigo, que usa os materiais e equipamentos estabelecidos, deve demonstrar que produz o produto de acordo com a qualidade exigida de forma consistente.

Art. 177. Alterações significativas no processo de fabricação, incluindo qualquer mudança no equipamento ou materiais, que possam afetar a qualidade do produto e/ou a reprodutibilidade do processo, devem ser validadas.

Art. 178. Processos e procedimentos podem passar por uma revalidação crítica periódica com a finalidade de garantir que eles permaneçam capazes de alcançar os resultados pretendidos.

Seção V

Matérias-primas

Art. 179. A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de matérias-primas, juntamente com o seu processo de compra e aceitação, devem ser documentados como parte do Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 1º O nível de supervisão das atividades referidas no caput deste artigo deve ser proporcional aos riscos apresentados pelos materiais individuais, levando-se em conta a sua origem, o processo de fabricação, a complexidade da cadeia de suprimento e a utilização final a que o material é colocado no medicamento.

§ 2º A evidência da aprovação de cada fornecedor/material deve estar disponível.

§ 3º A equipe envolvida nas atividades referidas no caput deste artigo deve possuir um conhecimento atualizado sobre os fornecedores, da cadeia de suprimento e dos riscos associados.

§ 4º Sempre que possível, as matérias-primas devem ser adquiridas diretamente do seu fabricante.

Art. 180. Os requisitos de qualidade estabelecidos pelo fabricante para as matérias-primas devem ser discutidos e acordados com os fornecedores.

Parágrafo único. Aspectos apropriados da produção, teste e controle, incluindo os requisitos de manuseio, rotulagem, embalagem e procedimentos de distribuição, reclamações, recolhimento e reprovação devem estar documentados como parte de um acordo formal de qualidade ou especificação.

Art. 181. Para a aprovação e manutenção de insumos farmacêuticos ativos os itens seguintes são necessários:

I - a rastreabilidade da cadeia de suprimento deve ser estabelecida e os riscos associados devem ser formalmente avaliados e verificados periodicamente, desde as matérias-primas até o medicamento acabado, devendo ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo;

II - os registros da cadeia de suprimento e da rastreabilidade de cada insumo farmacêutico ativo, incluindo seus materiais de partida, devem ser mantidos e estar plenamente disponíveis no fabricante do medicamento;

III - as auditorias devem ser realizadas junto aos fabricantes e distribuidores de insumos farmacêuticos ativos a fim de confirmar que estes estejam cumprindo com as boas práticas de fabricação e os requisitos das boas práticas de distribuição;

IV - as auditorias de que trata o inciso III do caput deste artigo podem ser realizadas pela própria empresa ou por meio de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato;

V - as auditorias devem ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF, devendo-se dar atenção especial ao potencial de contaminação cruzada de outros materiais no local;

VI - o relatório deve refletir totalmente o que foi feito e visto na auditoria, sendo quaisquer deficiências claramente identificadas e as ações corretivas e preventivas necessárias implementadas; e

VII - auditorias subsequentes devem ser realizadas em intervalos definidos pelo processo de Gerenciamento de Riscos de Qualidade, para garantir a manutenção dos padrões e o uso contínuo da cadeia de suprimentos aprovada.

Art. 182. Os excipientes e seus fornecedores devem ser controlados apropriadamente com base nos resultados de uma avaliação formalizada do risco de qualidade.

Art. 183. Para cada entrega de matéria-prima, os recipientes devem ser verificados quanto à integridade da embalagem, incluindo o selo de evidência de violação quando pertinente, também deve ser verificada a correspondência entre a nota de entrega, o pedido de compra, as etiquetas do fornecedor e as informações aprovadas pelo fabricante do medicamento para o fabricante e fornecedor dos excipientes.

Parágrafo único. As verificações durante o recebimento de cada entrega devem ser documentadas.

Art. 184. Se uma entrega de material for composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado em separado para amostragem, análise e liberação.

Art. 185. As matérias-primas da área de armazenamento devem ser adequadamente etiquetadas.

Parágrafo único. As etiquetas devem, minimamente, conter as seguintes informações:

I - nome do produto e a referência do código interno, quando aplicável;

II - número de lote dado no recebimento;

III - status do conteúdo (por exemplo, em quarentena, em análise, aprovado, reprovado), quando aplicável; e

IV - data de validade ou data de reteste, indicando a necessidade de um novo teste, quando aplicável.

Art. 186. Quando sistemas de armazenamento totalmente computadorizados forem usados, as informações de que trata o art. 185 desta Resolução não precisam necessariamente estar em forma escrita na etiqueta.

Art. 187. Devem existir procedimentos ou medidas apropriadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.

Art. 188. Os recipientes de onde foram retiradas as amostras para o teste de identidade, devem ser identificados.

Art. 189. Somente matérias-primas que tiverem sido liberadas pelo departamento de Controle de Qualidade e que estiverem dentro de sua data de reteste devem ser utilizadas.

Art. 190. Os fabricantes de produtos acabados são responsáveis por quaisquer testes de matérias-primas conforme descrito no dossiê de registro.

Parágrafo único. Podem ser utilizados resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima aprovado, porém, em cada lote, minimamente, deve ser realizado o teste de identificação.

Art. 191. Quando da utilização de resultados parciais ou totais do fabricante de matéria-prima aprovado no certificado de análise do fabricante do produto acabados, os seguintes itens devem ser avaliados:

I - deve ser dada atenção especial ao controle da cadeia de distribuição, em suas etapas de transporte, distribuição, armazenamento e recebimento, visando manter as características de qualidade das matérias-primas e garantir que os resultados dos testes permaneçam aplicáveis ao material entregue;

II - o fabricante do medicamento deve realizar auditorias por conta própria ou por meio de terceiros, em intervalos apropriados, com base no risco do(s) local(is) de teste (incluindo amostragem) das matérias-primas, a fim de assegurar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação e com as especificações e métodos de análise descritos no dossiê de registro;

III - o certificado de análise fornecido pelo fabricante/fornecedor da matéria-prima deve ser assinado por uma pessoa designada com qualificação e experiência apropriadas, garantindo que cada lote tenha sido verificado quanto à conformidade com a especificação do produto acordada, a menos que essa garantia seja fornecida separadamente;

IV - o fabricante do medicamento deve ter uma experiência adequada ao lidar com o fabricante da matéria-prima (incluindo a experiência com possíveis intermediários), o que inclui a avaliação de lotes previamente recebidos e o histórico de conformidade antes de se reduzirem os testes internos, devendo ser considerada qualquer mudança significativa nos processos de fabricação ou testes; e

V - o fabricante do medicamento também deve realizar uma análise completa (por sua conta ou por meio de um laboratório contratualmente aprovado) em intervalos apropriados, com base no risco, e comparar os resultados com o certificado de análise do fabricante ou fornecedor para verificar sua confiabilidade.

Parágrafo único. Caso a comparação de que trata o inciso V do caput deste artigo identifique qualquer discrepância, uma investigação deve ser realizada, medidas apropriadas devem ser tomadas, e a aceitação de certificados de análise do fabricante ou fornecedor de materiais deve ser descontinuada até que essas medidas sejam concluídas.

Art. 192. As matérias-primas somente podem ser pesadas por pessoas designadas, seguindo um procedimento escrito, para assegurar que os materiais corretos sejam precisamente pesados ou medidos em recipientes limpos e adequadamente etiquetados.

Art. 193. Cada material pesado e seu peso ou volume devem ser verificados independentemente, sendo a verificação registrada.

Art. 194. Os materiais pesados para cada lote devem ser mantidos juntos e visivelmente etiquetados como tal.

Seção VI

Operações de fabricação: produtos intermediários e a granel

Art. 195. Antes que qualquer operação de processo seja iniciada, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho e o equipamento estejam limpos e livres de quaisquer matérias-primas, produtos, resíduos de produtos ou documentos não necessários para a operação atual.

Art. 196. Produtos intermediários e a granel devem ser mantidos sob condições apropriadas.

Art. 197. Processos críticos devem ser validados.

Art. 198. Quaisquer controles necessários em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

Art. 199. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser registrado e investigado.

Seção VII

Material de embalagem

Art. 200. A seleção, qualificação, aprovação e manutenção de fornecedores de materiais de embalagem primária e materiais impressos deve receber atenção semelhante àquela dada às matérias-primas.

Art. 201. Os materiais impressos devem ser armazenados em condições adequadamente seguras, visando impedir o acesso não autorizado.

Parágrafo único. As etiquetas cortadas e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados para evitar misturas.

Art. 202. Os materiais de embalagem devem ser separados para uso somente por pessoal autorizado, seguindo um procedimento aprovado e documentado.

Art. 203. Cada entrega ou lote de material de embalagem primária ou material impresso deve receber um número de referência específico ou uma marca de identificação.

Art. 204. O material de embalagem primária ou material impresso desatualizado ou obsoleto deve ser destruído e esta disposição deve ser registrada.

Seção VIII

Operações de embalagem

Art. 205. Ao configurar um programa para as operações de embalagem, deve ser dada especial atenção à minimização do risco de contaminação cruzada, misturas ou substituições.

Parágrafo único. Para minimizar o risco de que trata o caput deste artigo, diferentes produtos não devem ser embalados em proximidade, a menos que haja segregação física.

Art. 206. Antes do início das operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, linhas de embalagem, máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos usados anteriormente, caso não sejam necessários para a operação atual.

Parágrafo único. A liberação da linha deve ser realizada de acordo com uma lista de verificação apropriada.

Art. 207. O nome e o número de lote do produto que está sendo manipulado devem ser exibidos em cada estação ou linha de embalagem.

Art. 208. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados na entrega ao departamento de embalagem, no que diz respeito à quantidade, identidade e conformidade com as Instruções de Embalagem.

Art. 209. Os recipientes para envase devem estar limpos antes de serem envasados.

Parágrafo único. Quaisquer contaminantes, como fragmentos de vidro e partículas de metal, devem ser evitados e removidos.

Art. 210. O enchimento e a selagem devem ser seguidos o mais rápido possível pela rotulagem.

Parágrafo único. Se não for o caso, devem ser aplicados procedimentos adequados para garantir que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

Art. 211. O desempenho correto de qualquer operação de impressão (por exemplo, números de código, datas de validade), a ser feito separadamente ou no decorrer da embalagem, deve ser verificado e registrado.

Parágrafo único. Deve-se redobrar a atenção com a impressão manual, a qual terá de ser reavaliada em intervalos regulares.

Art. 212. Cuidados especiais devem ser tomados ao se usar rótulos cortados e quando a sobre impressão for realizada fora da linha de produção.

Parágrafo único. Rótulos acondicionados em rolo são mais indicados do que unidades cortadas e soltas.

Art. 213. Verificações devem ser feitas para garantir que qualquer leitor de código eletrônico, contadores de etiquetas ou dispositivos similares estejam operando corretamente.

Art. 214. Informações impressas ou em relevo sobre materiais de embalagem devem ser distintas e resistentes ao desbotamento ou apagamento.

Art. 215. O controle on-line do produto durante a embalagem deve incluir, pelo menos, a verificação dos seguintes itens:

I - aparência geral das embalagens;

II - se as embalagens estão completas;

III - se os produtos e materiais de embalagem corretos foram usados;

IV - se impressões aplicadas durante o processo de embalagem estão corretas; e

V - funcionamento correto dos monitores de linha.

Art. 216. Amostras retiradas da linha de embalagem não podem ser devolvidas.

Art. 217. Os produtos que estiveram envolvidos em um evento incomum só podem ser reintroduzidos no processo após inspeção especial, investigação e aprovação da parte de pessoal autorizado.

Parágrafo único. Um registro detalhado desta operação deve ser mantido.

Art. 218. Qualquer discrepância significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade de produto a granel e materiais de embalagem impressos e o número de unidades produzidas, deve ser investigada e satisfatoriamente contabilizada, antes da liberação.

Art. 219. Após a conclusão de uma operação de embalagem, quaisquer materiais de embalagem codificados não utilizados devem ser destruídos, sendo sua destruição registrada.

Parágrafo único. Caso materiais impressos não codificados retornem ao estoque, um procedimento documentado deve ser seguido.

Seção IX

Produtos acabados

Art. 220. Os produtos acabados devem ser mantidos em quarentena até a sua liberação final, sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

Art. 221. A avaliação de produtos acabados e a documentação necessária antes da liberação do produto para venda está descrita no Capítulo VII desta Resolução.

Art. 222. Após a liberação, os produtos acabados devem ser armazenados como estoque utilizável sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

Seção X

Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos

Art. 223. Os materiais e produtos rejeitados devem ser claramente identificados como tal e armazenados separadamente em áreas restritas.

§ 1º Os materiais e produtos mencionados no caput deste artigo devem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando apropriado, reprocessados ou destruídos.

§ 2º Qualquer ação tomada deve ser aprovada e registrada por pessoal autorizado.

Art. 224. O reprocessamento de produtos rejeitados deve ser um fato excepcional.

§ 1º O reprocessamento de que trata o caput deste artigo deve ser realizado somente se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações forem atendidas e se for feito de acordo com um procedimento definido e autorizado, após a avaliação dos riscos envolvidos.

§ 2º O registro do reprocessamento deve ser mantido.

Art. 225. A recuperação total ou parcial de lotes anteriores que estejam em conformidade com a qualidade requerida para a incorporação em um lote do mesmo produto, em um estágio definido de fabricação, deve ser autorizada antecipadamente.

§ 1º A recuperação de que trata o caput deste artigo deve ser realizada de acordo com um procedimento definido após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer possível efeito no prazo de validade.

§ 2º A recuperação deve ser registrada.

Art. 226. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado, ou na qual um produto recuperado tiver sido incorporado, deve ser levada em consideração pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

Art. 227. Os produtos devolvidos pelo mercado e que deixaram o controle do fabricante devem ser destruídos, a menos que sua qualidade seja satisfatória.

§ 1º Os produtos de que trata o caput deste artigo, cuja qualidade seja satisfatória, podem ser considerados para revenda, reembalagem ou recuperação em um lote subsequente, somente após terem sido avaliados criticamente pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, conforme um procedimento escrito.

§ 2º No que se refere à verificação da qualidade de que trata o caput e o § 1º deste artigo, devem ser levados em consideração nesta avaliação a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento requeridas, sua condição e seu histórico, e o tempo decorrido desde a sua emissão.

§ 3º Quando surgir alguma dúvida sobre a qualidade do produto, este não deve ser considerado adequado para reutilização ou recuperação, embora o reprocesso químico básico para recuperar o ingrediente ativo possa ser possível.

§ 4º Qualquer ação tomada deve ser apropriadamente registrada.

Seção XI

Escassez de produtos devido às restrições de fabricação

Art. 228. O fabricante deve comunicar ao detentor do registro quaisquer restrições nas operações de fabricação que possam resultar em uma restrição anormal no suprimento.

Parágrafo único. A comunicação de que trata o caput deste artigo deve ser realizada oportunamente para facilitar a comunicação da restrição de fornecimento pelo detentor do registro às autoridades competentes, de acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 18, de 4 de abril de 2014, ou outra que vier a lhe suceder.

CAPÍTULO VII

CONTROLE DE QUALIDADE

Seção I

Introdução

Art. 229. O Controle de Qualidade é responsável pela amostragem, especificações e testes, bem como na organização, documentação e procedimentos de liberação que asseguram que os testes necessários e relevantes sejam realizados, que os materiais não sejam liberados para uso, nem produtos liberados para venda ou fornecimento, até que sua qualidade tenha sido considerada satisfatória.

Art. 230. O Controle de Qualidade não se limita às operações de laboratório, mas deve estar envolvido em todas as decisões que possam afetar a qualidade do produto.

Art. 231. A independência do Controle de Qualidade da Produção é considerada fundamental para o bom funcionamento do Controle de Qualidade.

Seção II

Disposições gerais

Art. 232. Cada titular de uma autorização de fabricação deve ter um Departamento de Controle de Qualidade.

Art. 233. O Departamento de Controle de Qualidade deve ser independente dos demais departamentos.

Art. 234. O Departamento de Controle de Qualidade deve estar sob a autoridade de uma pessoa com qualificações e experiência adequadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição.

Art. 235. Os recursos adequados devem ser disponibilizados com o fim de garantir que todas as atividades do Controle de Qualidade sejam executadas de forma efetiva e confiável.

Art. 236. O Departamento de Controle de Qualidade tem as seguintes responsabilidades:

I - estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade;

II - supervisionar o controle da referência e/ou retenção de amostras de materiais e produtos quando aplicável;

III - garantir a correta etiquetagem de recipientes de materiais e produtos;

IV - garantir o monitoramento da estabilidade dos produtos; e

V - participar da investigação de reclamações relacionadas à qualidade do produto.

Parágrafo único. As operações mencionadas neste artigo devem ser realizadas de acordo com procedimentos escritos e, quando necessário, registrados.

Art. 237. A avaliação do produto acabado deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo, mas não limitados a:

I - condições de produção;

II - resultados de testes em processo;

III - revisão da documentação de fabricação (incluindo embalagem);

IV - conformidade com a especificação do produto acabado em sua embalagem primária; e

V - avaliação do produto em sua embalagem final.

Art. 238. O pessoal de Controle de Qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, conforme apropriado.

Seção III

Boas Práticas de laboratório e de controle de qualidade

Art. 239. Os equipamentos de laboratório não podem ser rotineiramente movimentados entre áreas de alto risco, visando evitar a contaminação cruzada acidental.

Art. 240. O laboratório de microbiologia deve ser organizado de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada.

Art. 241. O pessoal, instalações e equipamentos dos laboratórios devem ser apropriados às tarefas impostas pela natureza e escala das operações de fabricação.

Art. 242. O uso de laboratórios externos, em conformidade com os princípios detalhados no restante desta Resolução, pode ser aceito por motivos particulares, desde que seja declarado nos registros de Controle de Qualidade.

Subseção I

Documentação

Art. 243. Os seguintes documentos devem estar prontamente disponíveis para o Departamento de Controle de Qualidade:

I - especificações;

II - procedimentos descrevendo a amostragem, testes, registros (incluindo planilhas de teste e/ou livros de registro do laboratório), e sua respectiva verificação;

III - procedimentos e registros de calibração/qualificação de instrumentos e manutenção de equipamentos;

IV - procedimento para a investigação de resultados fora de especificação e fora de tendência;

V - relatórios de testes e/ou certificados de análise;

VI - dados de monitoramento ambiental (ar, água e outras utilidades), quando necessário; e

VII - registros de validação de métodos de análise, quando aplicável.

Art. 244. Qualquer documentação de Controle de Qualidade relativa a um registro de lote deve ser mantida de acordo com os requisitos de retenção de documentos desta Resolução.

Art. 245. Alguns tipos de dados, tais como resultados de testes, rendimentos, controles ambientais, devem ser registrados de maneira a permitir a avaliação de tendência.

Parágrafo único. Quaisquer dados fora da tendência ou da especificação devem ser abordados e sujeitos a investigação.

Art. 246. Além das informações que fazem parte da documentação do lote, outros dados brutos, como livros e ou registros de laboratório, devem ser mantidos e prontamente disponibilizados.

Subseção II

Amostragem

Art. 247. A amostragem deve ser realizada e registrada de acordo com procedimentos escritos e aprovados, contendo:

I - o método de amostragem;

II - o equipamento a ser utilizado;

III - a quantidade da amostra a ser colhida;

IV - instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;

V - o tipo e a condição do recipiente de amostra a ser usado;

VI - a identificação dos recipientes amostrados;

VII - quaisquer precauções especiais a serem observadas, especialmente no que diz respeito à amostragem de materiais estéreis ou nocivos;

VIII - as condições de armazenamento; e

IX - instruções para a limpeza e o armazenamento de equipamentos de amostragem.

Art. 248. As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos do qual são retiradas.

Art. 249. Outras amostras também podem ser coletadas para monitorar a parte mais estressada de um processo, tais como o início ou fim de um processo.

Art. 250. O plano de amostragem utilizado deve ser adequadamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.

Art. 251. Os recipientes das amostras devem ser rotulados indicando o conteúdo, com o número do lote, a data de amostragem e os recipientes dos quais as amostras foram retiradas.

Art. 252. Os recipientes devem ser gerenciados de maneira a minimizar o risco de mistura e proteger as amostras de condições adversas de armazenamento.

Subseção III

Análises

Art. 253. Os métodos analíticos devem ser validados.

Art. 254. Um laboratório que estiver usando um método analítico e que não realizou a validação original, deve verificar a adequabilidade do método de teste durante sua transferência.

Art. 255. Todos os testes descritos no registro ou na especificação devem ser realizados de acordo com os métodos aprovados.

Parágrafo único. Os resultados obtidos dos testes devem ser registrados.

Art. 256. Os resultados dos parâmetros identificados como atributos críticos de qualidade devem ser analisados quanto a tendências e verificados, visando garantir que sejam consistentes entre si.

Art. 257. Quaisquer cálculos devem ser examinados criticamente.

Art. 258. Os testes realizados devem ser registrados, e os registros devem conter, minimamente, os seguintes dados:

I - nome do material ou produto e, quando aplicável, forma farmacêutica;

II - número do lote e, se for caso, fabricante e/ou fornecedor;

III - referências às especificações relevantes e procedimentos de teste;

IV - resultados de testes, incluindo observações e cálculos, e referência a quaisquer certificados de análise;

V - datas dos testes;

VI - iniciais ou rubricas das pessoas que realizaram o teste;

VII - iniciais das pessoas que verificaram os testes e os cálculos, quando apropriado;

VIII - declaração clara de aprovação ou reprovação (ou outra decisão de status) e a assinatura datada da pessoa responsável designada; e

IX - referência aos equipamentos utilizados.

Art. 259. Todos os controles em processo, incluindo aqueles feitos na área de produção pelo pessoal de produção, devem ser executados de acordo com os métodos aprovados pelo Controle de Qualidade e os resultados registrados.

Art. 260. A qualidade dos reagentes de laboratório, soluções, vidrarias, padrões de referência e meios de cultura deve ser especificada.

§ 1º Os materiais de que trata o caput deste artigo devem ser preparados e controlados de acordo com procedimentos escritos.

§ 2º As verificações e testes realizados nos materiais de que trata o caput deste artigo devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

Art. 261. As substâncias químicas de referência devem ser adequadas para o uso pretendido.

§ 1º As substâncias químicas de referência devem ser preparadas e controladas de acordo com procedimentos escritos.

§ 2º As verificações e testes realizados com as substâncias químicas de referência devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

§ 3º A qualificação e certificação das substâncias químicas de referência devem ser claramente declaradas e documentadas.

Art. 262. Sempre que existirem substâncias químicas de referência farmacopeicas de uma fonte oficialmente reconhecida, estas devem, preferencialmente, ser usadas como substâncias químicas de referência primária, a menos que tecnicamente justificado.

§ 1º O uso de substâncias químicas de trabalho é permitido, desde que sua rastreabilidade até as substâncias químicas de referência tenha sido demonstrada e documentada.

§ 2º As substâncias químicas de referência farmacopeicas compendiais devem ser usadas para o propósito descrito na monografia apropriada.

Art. 263. Os reagentes de laboratório, as soluções, as substâncias químicas de referência e os meios de cultura devem ser identificados com a data de preparação e abertura e a assinatura da pessoa que os preparou.

§ 1º A data de validade dos reagentes e meios de cultura deve ser indicada no rótulo, juntamente com as condições de armazenamento específicas.

§ 2º Para soluções volumétricas, a última data de padronização e o último fator de correção devem ser indicados.

Art. 264. Quando necessário, a data de recebimento de qualquer substância usada para testes, como reagentes, soluções, substâncias químicas de referências e padrões, deve ser indicada no recipiente.

Parágrafo único. Instruções de uso e armazenamento devem ser seguidas.

Art. 265. Pode ser necessária a realização de um teste de identificação e outros testes em reagentes antes de seu uso.

Art. 266. O meio de cultura deve ser preparado de acordo com os requisitos do fabricante do meio, a menos que tecnicamente justificado.

Art. 267. O desempenho de todos os meios de cultura deve ser verificado antes do uso.

Art. 268. Os meios de cultura e as cepas microbiológicas usadas devem ser descontaminados, segundo um procedimento padrão, e descartados de maneira a evitar a contaminação cruzada e a retenção de resíduos.

Art. 269. A validade dos meios microbiológicos em uso deve ser estabelecida, documentada e tecnicamente justificada.

Art. 270. Os animais utilizados em testes, quando apropriado, devem ser colocados em quarentena antes de serem utilizados.

§ 1º Os animais devem ser mantidos e controlados de maneira a garantir sua adequação para o uso pretendido.

§ 2º Os animais devem ser identificados, e os registros adequados devem ser mantidos, mostrando o histórico de seu uso.

Seção IV

Programa de estabilidade de acompanhamento

Art. 271. Após a comercialização, a estabilidade do medicamento deve ser monitorada de acordo com um programa contínuo e adequado que permita a detecção de qualquer questão de estabilidade associada à formulação.

Art. 272. O objetivo do programa de estabilidade de acompanhamento é monitorar o produto durante sua vida útil e determinar se o produto permanece dentro das especificações sob as condições de armazenamento presentes no rótulo.

Art. 273. O programa de estabilidade de acompanhamento aplica-se, principalmente, ao medicamento na embalagem em que é vendido, mas também deve ser considerada a inclusão de produtos a granel no programa.

Art. 274. O impacto sobre a estabilidade do produto embalado deve ser avaliado e estudado sob as condições de estabilidade de longa duração quando o produto a granel é armazenado por um longo período antes de ser embalado e/ou expedido de um local de fabricação para um local de embalagem.

§ 1º Deve ser avaliada a estabilidade dos intermediários que são armazenados e utilizados durante períodos prolongados.

§ 2º Deve ser avaliada a estabilidade do produto reconstituído caso esta seja impactada pelas condições de armazenamento de produto a granel.

Art. 275. O programa de estabilidade de acompanhamento deve ser descrito em um protocolo.

Art. 276. Os equipamentos utilizados para o programa de estabilidade de acompanhamento, câmaras de estabilidade, entre outros, devem ser qualificados e mantidos de acordo com os requisitos desta Resolução.

Art. 277. O protocolo para um programa de estabilidade de acompanhamento deve se estender até o final do período de validade, devendo incluir, mas não se limitando, aos seguintes parâmetros:

I - número de lote(s) por concentração e tamanhos de lotes diferentes, se aplicável;

II - métodos de ensaio físico, químico, microbiológico e biológico pertinentes;

III - critérios de aceitação;

IV - referência a métodos de análise;

V - descrição do(s) sistema(s) de fechamento de embalagem;

VI - intervalos de teste (pontos de análise);

VII - descrição das condições de armazenamento, sendo que devem ser utilizadas as condições padronizadas no regulamento específico vigente; e

VIII - outros parâmetros aplicáveis específicos do medicamento.

Art. 278. O conjunto de parâmetros avaliados no protocolo para o programa de estabilidade de acompanhamento pode ser diferente do estudo inicial de estabilidade de longa duração, conforme apresentado no dossiê de registro, desde que devidamente justificado e documentado no protocolo.

Art. 279. O número de lotes e a frequência de testes devem fornecer uma quantidade suficiente de dados a fim de permitir a análise de tendências.

Art. 280. Ao menos um lote por ano de produtos fabricados em todas as concentrações e em todos os tipos de embalagens primárias, deve ser incluído no programa de estabilidade, a menos que se justifique o contrário.

Art. 281. A frequência dos testes pode ser alterada, considerando uma relação de risco-benefício, para os produtos em que a estabilidade de acompanhamento exija a realização de testes em animais e não existam métodos alternativos adequados.

Art. 282. Os princípios de agrupamento e matrização podem ser aplicados aos estudos de estabilidade, caso seja cientificamente justificado no protocolo.

Art. 283. Situações específicas podem requerer a inclusão de lotes adicionais no programa de estabilidade de acompanhamento, dentre elas:

I - na ocorrência de alterações ou desvios significativos relacionados ao processo ou à embalagem; e

II - na ocorrência de operações de reprocesso ou recuperação.

Art. 284. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser disponibilizados ao pessoal-chave e, em particular, o Responsável Técnico.

Art. 285. Quando os estudos de estabilidade de acompanhamento forem realizados em um local diferente do local de fabricação do produto a granel ou terminado, deve haver um acordo por escrito entre as partes envolvidas.

Art. 286. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser disponibilizados no local de fabricação, para análise por parte da autoridade competente.

Art. 287. Devem ser investigadas as tendências atípicas significativas ou os resultados fora de especificação.

Art. 288. Qualquer resultado confirmado fora de especificação, ou com tendência negativa significativa, que afete os lotes de produtos liberados para o mercado, deve ser comunicado às autoridades competentes.

Art. 289. O possível impacto nos lotes no mercado deve ser considerado em consulta com as autoridades competentes.

Art. 290. Deve ser escrito e mantido um resumo de todos os dados gerados, incluindo quaisquer conclusões intermediárias sobre o programa de estabilidade de acompanhamento.

Parágrafo único. O resumo de que trata o caput deste artigo deve ser submetido a revisões periódicas.

Seção V

Transferência técnica de métodos analíticos

Art. 291. Antes de ser iniciada a transferência de um método analítico, deve ser verificado se este está em conformidade com o aprovado no registro do produto ou dossiê técnico pertinente.

Art. 292. A validação original do(s) método(s) de análise deve ser revista para garantir a conformidade com o regulamento específico.

Art. 293. Antes de ser iniciado o processo de transferência técnica de um método analítico, deve ser realizada e documentada uma análise de falhas para identificar qualquer necessidade de validação suplementar.

Art. 294. A transferência de métodos analíticos de um laboratório para outro deve ser descrita em um protocolo detalhado.

Art. 295. O protocolo de transferência deve incluir, mas não se limitar, aos seguintes parâmetros:

I - identificação dos ensaios a serem realizados e do(s) método(s) de ensaio pertinente(s) sendo transferidos;

II - identificação dos requisitos adicionais de treinamento;

III - identificação de padrões e amostras a serem testadas;

IV - identificação de quaisquer condições especiais de transporte e armazenamento dos itens de teste; e

V - os critérios de aceitação que devem ser baseados no atual estudo de validação da metodologia e sua relação com o regulamento específico vigente.

Art. 296. Os desvios do protocolo devem ser investigados antes do encerramento do processo de transferência de metodologia.

Art. 297. O relatório de transferência deve documentar o resultado comparativo do processo e deve identificar os pontos que requeiram qualquer necessidade de revalidação original.

CAPÍTULO VIII

ATIVIDADES TERCEIRIZADAS

Seção I

Introdução

Art. 298. Qualquer atividade terceirizada, cujo escopo esteja sujeito às BPF, deve ser adequadamente definida, acordada e controlada, a fim de evitar mal-entendidos que possam resultar em um produto ou operação de qualidade insatisfatória.

Art. 299. Deve haver um contrato escrito entre o Contratante e o Contratado, que estabeleça claramente as funções e responsabilidades de cada parte.

Art. 300. O Sistema da Qualidade do Contratante deve descrever claramente a forma como a pessoa delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica exerce sua autoridade na liberação de cada lote de produto.

Seção II

Disposições gerais

Art. 301. Deve haver um contrato escrito que englobe as atividades terceirizadas, os produtos ou operações a que estão relacionados e quaisquer acordos técnicos firmados em relação a eles.

Parágrafo único. Todos os preparativos para as atividades terceirizadas, incluindo quaisquer alterações propostas nos dispositivos técnicos ou outros, devem estar de acordo com as regulamentações em vigor e com o registro do produto.

Art. 302. Quando o detentor de registro do produto e o fabricante do produto não forem a mesma pessoa jurídica, devem ser firmados acordos apropriados, seguindo o disposto neste capítulo.

Seção III

Contratante

Art. 303. O Sistema da Qualidade do Contratante deve incluir o controle e revisão de quaisquer atividades terceirizadas.

Art. 304. O contratante é responsável por garantir que sejam implementados processos para assegurar o controle das atividades terceirizadas.

Parágrafo único. Os processos de que trata o caput deste artigo devem incorporar princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade e contemplar os seguintes aspectos:

I - antes de terceirizar as atividades, o Contratante é responsável por avaliar a legalidade, a adequação e a competência do Contratado para realizar com sucesso as atividades terceirizadas;

II - o Contratante é responsável por assegurar por meio do contrato que os princípios e diretrizes de BPF, conforme interpretados nesta norma, sejam seguidos;

III - o Contratante deve fornecer ao Contratado todas as informações e conhecimentos necessários para realizar as operações contratadas corretamente de acordo com as normas vigentes e com o registro do produto em questão;

IV - o Contratante deve garantir que o Contratado seja comunicado de quaisquer problemas associados ao produto ou ao trabalho, que possam representar um risco para suas instalações, equipamentos, pessoal, outros materiais ou outros produtos; e

V - o Contratante deve monitorar e revisar o desempenho do Contratado e a identificação e implementação de qualquer melhoria necessária.

Art. 305. O Contratante é responsável por revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas.

Art. 306. O Contratante deve assegurar, por conta própria ou com base na confirmação da Unidade de Qualidade do Contratado, que todos os produtos e materiais entregues a ele pelo Contratado foram processados de acordo com as BPF e segundo o registro do produto.

Seção IV

Contratado

Art. 307. O Contratado deve possuir as condições necessárias para executar satisfatoriamente o trabalho solicitado pelo Contratante, por meio de instalações adequadas, equipamentos, conhecimento, experiência e pessoal competentes.

Art. 308. O Contratado deve assegurar que todos os produtos, materiais e conhecimentos a ele entregues sejam adequados para o propósito a que se destinam.

Art. 309. O Contratado não deve repassar a terceiros qualquer trabalho confiado a ele sob o contrato, sem a prévia avaliação e aprovação do Contratante.

Parágrafo único. Acordos firmados entre o Contratado e qualquer terceiro devem assegurar que a informação e o conhecimento, incluindo aqueles oriundos da avaliação da adequação do terceiro, sejam disponibilizados da mesma forma que entre o Contratado e o Contratante.

Art. 310. É vedado ao contratado a realização de alterações não autorizadas, fora dos termos do Contrato, que possam afetar adversamente a qualidade das atividades terceirizadas para o Contratante.

Art. 311. O Contratado deve estar ciente que as atividades terceirizadas, inclusive a análise de contratos, podem estar sujeitas a inspeção pelas autoridades competentes.

Seção V

Contrato

Art. 312. Deve ser elaborado contrato entre o Contratante e o Contratado, no qual estejam especificadas suas respectivas responsabilidades e processos de comunicação relacionados às atividades terceirizadas.

Art. 313. Os aspectos técnicos do contrato devem ser elaborados por pessoas competentes e adequadamente informadas sobre atividades terceirizadas relacionadas e acerca das Boas Práticas de Fabricação.

Art. 314. Todos os acordos firmados para atividades terceirizadas devem atender às regulamentações em vigor, ao registro do produto em questão e deve haver concordância dos termos por ambas as partes.

Art. 315. O contrato deve descrever claramente qual das partes é responsável pela condução de cada etapa da atividade terceirizada, por exemplo, da gestão do conhecimento, transferência de tecnologia, cadeia de suprimentos, subcontratação, qualidade e compra de materiais, teste e liberação de materiais, bem como a realização de controles de produção e qualidade, incluindo controles em processo, amostragem e análise.

Art. 316. Todos os registros relacionados às atividades terceirizadas, tais como a fabricação, os registros analíticos e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos ou estar disponíveis para o Contratante.

Art. 317. Quaisquer registros pertinentes para a avaliação da qualidade de um produto no caso de reclamações, suspeitas de desvios, ou informações para a investigação de suspeita de falsificação devem estar acessíveis e especificados em procedimentos específicos do Contratante.

Art. 318. O contrato deve permitir que o Contratante audite atividades terceirizadas executadas pelo Contratado, ou seus subcontratados mutuamente acordados.

CAPÍTULO IX

RECLAMAÇÕES E RECOLHIMENTO DO PRODUTO

Seção I

Introdução

Art. 319. Deve haver um sistema e procedimentos apropriados para registrar, avaliar, investigar e revisar reclamações, incluindo possíveis desvios de qualidade; e, se necessário, para recolhimento dos medicamentos destinados a uso humano, incluindo os experimentais, de forma efetiva e imediata, da rede de distribuição.

Art. 320. Os princípios de Gerenciamento de Risco da Qualidade devem ser aplicados à investigação e avaliação de desvios de qualidade, e ao processo de tomada de decisão para ações corretivas, preventivas e outras ações de redução de riscos em relação ao produto.

Art. 321. Quando evidenciado desvio de qualidade de medicamento, a autoridade sanitária deve ser informada, conforme legislação específica, quando do desvio possa decorrer recolhimento do produto ou redução na oferta deste ao mercado.

Art. 322. No caso de atividades terceirizadas, deve haver contrato no qual estão descritos o papel e as responsabilidades do fabricante, do detentor do registro e/ou do patrocinador e de quaisquer outros terceiros pertinentes em relação à avaliação, tomada de decisões, disseminação de informações e implementação de ações de redução de riscos relativos a um produto defeituoso.

Parágrafo único. O contrato de que trata o caput deste artigo deve abordar a maneira de se contatar os responsáveis em cada parte para a gestão de desvios de qualidade e de questões de recolhimento.

Seção II

Pessoal e organização

Art. 323. Pessoal adequadamente treinado e experiente deve ser responsável por gerenciar investigações de reclamações e defeitos de qualidade e por decidir as medidas a serem tomadas, a fim de gerir qualquer risco potencial apresentado por essas questões, incluindo recolhimentos.

§ 1º O pessoal de que trata o caput deste artigo deve ser independente da organização de vendas e marketing, a menos que haja uma justificativa plausível para outro procedimento.

§ 2º Se o Responsável Técnico pela certificação para liberação do lote ou lotes em questão não fizer parte da equipe responsável pelas ações de que trata o caput deste artigo, ele deve ser formalmente informado sobre quaisquer investigações, ações de redução de risco e operações de recolhimento, em tempo hábil.

Art. 324. Devem ser disponibilizados pessoal treinado e recursos suficientes para o manuseio, avaliação, investigação e revisão de reclamações e desvios de qualidade, visando implementar quaisquer ações de redução de riscos.

Parágrafo único. Deve ser disponibilizado pessoal treinado e recursos suficientes para a gestão de interações com as autoridades sanitárias dos países com as quais a empresa tenha relações comerciais.

Art. 325. O uso de equipes interdisciplinares deve ser considerado, incluindo pessoal adequadamente treinado em Gerenciamento da Qualidade.

Art. 326. Nas situações em que o tratamento de reclamações e desvios de qualidade for gerenciado de forma centralizada dentro de uma organização, as funções e responsabilidades relativas das partes envolvidas devem ser documentadas.

Parágrafo único. O gerenciamento centralizado não deve, no entanto, resultar em atrasos na investigação e no gerenciamento da problemática.

Seção III

Procedimentos para tratamento e investigação de reclamações, incluindo possíveis desvios de qualidade

Art. 327. Deve haver procedimentos escritos descrevendo as ações a serem tomadas após o recebimento de uma reclamação.

Art. 328. Todas as reclamações devem ser documentadas e avaliadas visando a identificação se representam um possível desvio de qualidade ou outro problema.

Art. 329. Deve-se dar atenção especial ao recebimento de uma reclamação ou suspeita de desvio de qualidade relacionado à falsificação.

Art. 330. As reclamações que não indicarem um desvio de qualidade, mas que representarem um possível efeito adverso, devem ser documentadas e comunicadas ao grupo ou pessoa responsável pela investigação e gerenciamento de reclamações dessa natureza.

Art. 331. Devem existir procedimentos para facilitar um pedido de investigação da qualidade de um lote de um medicamento, a fim de apoiar uma investigação sobre a notificação de um evento adverso suspeito.

Art. 332. Quando uma investigação de desvio de qualidade for iniciada, devem ser implementados procedimentos para abordar, minimamente, os seguintes itens:

I - descrição do desvio de qualidade relatado;

II - determinação da extensão do desvio de qualidade;

III - verificação ou teste de amostras de referência e/ou de retenção e, em certos casos, uma revisão do registro de produção do lote, o registro de certificação do lote e os registros de distribuição do lote (especialmente para produtos sensíveis à temperatura);

IV - necessidade de se solicitar uma amostra ou devolução do produto defeituoso do reclamante e, quando uma amostra for fornecida, deve ser realizada avaliação apropriada;

V - avaliação do(s) risco(s) apresentado(s) pelo desvio de qualidade, com base em sua gravidade e extensão;

VI - processo de tomada de decisão a ser adotado, com relação à necessidade potencial de ações de redução de risco a serem tomadas na rede de distribuição, como recolhimentos de lote ou de produto ou outras ações;

VII - avaliação do impacto que qualquer ação de recolhimento pode ter sobre a disponibilização do medicamento a pacientes em qualquer mercado afetado, e a necessidade de se notificar as autoridades competentes sobre esse impacto;

VIII - comunicações internas e externas que devem ser realizadas em relação a um desvio de qualidade e sua investigação;

IX - identificação da(s) potencial(ais) causa(s) raiz(es) do desvio de qualidade; e

X - necessidade de Ações Corretivas e Preventivas (CAPAs) apropriadas a serem identificadas e implementadas para a questão, bem como para a avaliação da eficácia dessas CAPAs.

Seção IV

Investigação e tomada de decisão

Art. 333. As informações relatadas em relação a possíveis desvios de qualidade devem ser registradas, incluindo todos os detalhes originais.

Art. 334. A validade e a extensão de todos os desvios de qualidade relatados devem ser documentadas e avaliadas de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade, a fim de apoiar decisões relativas ao nível das investigações e ações adotadas.

Art. 335. Se um desvio de qualidade for identificado em um lote, deve-se considerar a verificação de outros lotes e, em alguns casos, de outros produtos, a fim de determinar se eles também foram afetados.

Parágrafo único. Outros lotes que possam conter partes ou componentes do lote com desvio devem ser investigados.

Art. 336. As investigações sobre desvios de qualidade devem incluir revisão de registros de desvios de qualidade anteriores ou qualquer outra informação relevante para qualquer indicativo de problemas específicos ou recorrentes que exijam atenção e, possivelmente, outras ações regulamentares.

Art. 337. As decisões tomadas durante e após as investigações sobre desvios de qualidade devem refletir o nível de risco apresentado pelo desvio, bem como a gravidade de qualquer não conformidade encontrada em relação ao registro, às especificações do produto ou às Boas Práticas de Fabricação.

§ 1º A temporalidade das ações de que trata o caput deste artigo deve ser apropriada e correlacionada com o nível de risco do desvio para assegurar que a segurança dos pacientes é mantida.

§ 2º Ações para redução do risco devem fazer parte do processo de tomada de decisão, dentro de um período apropriado, mesmo que as informações necessárias para a compreensão da natureza e extensão do desvio não estejam presentes no início da investigação.

§ 3º Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de um desvio de qualidade devem ser documentadas.

Art. 338. Os desvios de qualidade devem ser comunicados oportunamente pelo fabricante ao detentor do registro/patrocinador e a todas as autoridades sanitárias pertinentes, nos casos em que o desvio de qualidade puder vir a resultar no recolhimento do produto ou em desabastecimento de mercado.

Seção V

Análise da causa raiz e ações corretivas e preventivas

Art. 339. A análise da causa raiz deve ser aplicada durante a investigação de desvios de qualidade.

Parágrafo único. Nos casos em que a(s) causa(s) raiz(es) verdadeira(s) do desvio de qualidade não puder(em) ser determinada(s), deve-se considerar a possibilidade de identificar a(s) causa(s) raiz(es) mais provável(is) e abordá-la(s).

Art. 340. Quando houver suspeita de erro humano ou este for identificado como a causa de um desvio de qualidade, este deve ser formalmente justificado para garantir que causas reais relacionadas aos processos, procedimentos ou sistemas não sejam mascaradas e negligenciadas.

Art. 341. Ações corretivas e preventivas apropriadas devem ser elaboradas e adotadas em resposta aos desvios de qualidade.

Parágrafo único. A efetividade das ações corretivas e preventivas deve ser monitorada e avaliada.

Art. 342. Os registros de desvios de qualidade devem ser regularmente revisados e análises de tendência devem ser regularmente aplicadas para a indicação de desvios recorrentes que requeiram atenção adicional.

Seção VI

Recolhimento de produtos e outras ações para a redução dos riscos

Art. 343. Devem existir procedimentos escritos, que sejam regularmente revistos e atualizados, para a determinação das atividades de recolhimento e de outras ações de mitigação de riscos.

Art. 344. Após um produto ter sido distribuído ao mercado, qualquer retirada da rede de distribuição em decorrência de desvio de qualidade deve ser considerada e gerenciada como um recolhimento.

Parágrafo único. O recolhimento não se aplica à recuperação ou devolução de amostras do produto da rede de distribuição para facilitar uma investigação sobre um problema ou desvio de qualidade.

Art. 345. Deve haver a capacidade de realização das operações de recolhimento a qualquer momento.

Parágrafo único. Em certos casos, pode ser necessário iniciar as operações de recolhimento, visando proteger os pacientes, antes da determinação das causas raízes e compreensão da extensão do desvio.

Art. 346. Os registros de distribuição de lote/produto devem estar prontamente disponíveis para as pessoas responsáveis pelo recolhimento.

Art. 347. Os registros de distribuição devem conter informações suficientes sobre atacadistas e clientes diretamente abastecidos, mesmo quando se trate de produtos exportados e amostras médicas.

Art. 348. No caso de medicamentos destinados a ensaios clínicos, todos os locais de ensaio devem ser identificados e os países de destino devem ser indicados.

§ 1º No caso de medicamentos destinados a ensaios clínicos para o qual tenha sido emitido um registro sanitário, o fabricante do medicamento deve, em cooperação com o patrocinador do estudo, informar o detentor do registro de qualquer defeito de qualidade que possa estar relacionado com o medicamento autorizado.

§ 2º O patrocinador deve implementar um procedimento para a rápida revelação dos produtos submetidos a estudos randomizados cegos, quando isso for necessário para um recolhimento efetivo.

§ 3º O patrocinador deve garantir que o procedimento divulgue a identidade do produto em teste no estudo randomizado cego à medida em que isto for estritamente necessário ao recolhimento.

Art. 349. Deve ser realizada uma análise sobre a extensão da ação de recolhimento na rede de distribuição do produto, que considere os riscos ao paciente, após consulta à autoridade sanitária.

Art. 350. A autoridade sanitária deve ser informada nos casos em que uma ação de recolhimento proposta não seja executada pelo fato de o prazo de validade do medicamento estar expirado.

Art. 351. Todas as autoridades sanitárias interessadas devem ser informadas com antecedência nos casos em que exista a intenção do recolhimento.

§ 1º Em situações muito graves, isto é, naquelas com o potencial de causar sérios impactos à saúde do paciente, pode ser necessário tomar medidas rápidas de redução de risco antes de se notificar as autoridades competentes.

§ 2º Sempre que possível, deve-se acordar as medidas com as autoridades competentes, antes da sua execução.

Art. 352. Deve-se considerar se a ação de recolhimento proposta pode afetar diferentes mercados de diferentes maneiras, e, se este for o caso, devem ser desenvolvidas e discutidas as ações apropriadas de redução de risco específicas do mercado com as autoridades sanitárias competentes.

Art. 353. Deve ser considerado o risco de desabastecimento de um medicamento que não tenha uma alternativa registrada levando em conta o seu uso terapêutico, antes de se decidir sobre uma medida de redução do risco como um recolhimento.

Parágrafo único. Qualquer decisão de não se executar uma ação de redução de risco que de outra forma seria necessária deve ser previamente acordada com as autoridades competentes.

Art. 354. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em um local seguro enquanto aguardam uma decisão sobre seu destino.

Parágrafo único. Deve-se emitir e documentar uma disposição formal de todos os lotes recolhidos.

Art. 355. A justificativa para qualquer decisão de reprocesso dos produtos recolhidos deve ser documentada e discutida com a autoridade sanitária.

Art. 356. A extensão do prazo de validade remanescente para qualquer lote reprocessado que possa vir a ser recolocado no mercado deve ser considerada junto à autoridade sanitária.

Art. 357. O progresso do processo de recolhimento deve ser registrado até o encerramento.

Art. 358. Deve ser emitido um relatório final sobre o recolhimento, incluindo uma reconciliação entre as quantidades entregues e recuperadas dos produtos/lotos em questão.

Art. 359. A eficácia do sistema de recolhimento deve ser periodicamente avaliada para a confirmação de que este permanece robusto e adequado ao uso.

§ 1º As avaliações de que trata o caput deste artigo devem ser realizadas durante as horas úteis e não úteis de funcionamento.

§ 2º Ações simuladas de recolhimento devem dispor de avaliação documentada e justificada sobre quando devem ser empregadas.

Art. 360. Em adição aos recolhimentos, outras ações de mitigação de riscos podem ser consideradas para se gerenciar os riscos apresentados pelos desvios de qualidade.

§ 1º As ações de que trata o caput deste artigo podem incluir a emissão de comunicações preventivas aos profissionais de saúde em relação ao uso de um lote potencialmente com desvios.

§ 2º As ações devem ser consideradas caso a caso e devem ser discutidas com as autoridades sanitárias competentes em questão.

CAPÍTULO X

AUTOINSPEÇÃO

Art. 361. Devem ser realizadas autoinspeções a fim de monitorar a implementação e a conformidade com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, e propor as medidas corretivas necessárias.

Art. 362. As questões relacionadas com pessoal, instalações, equipamento, documentação, produção, controle de qualidade, distribuição dos medicamentos, procedimentos para gerenciamento de reclamações e recolhimentos, bem como a autoinspeção, devem ser examinadas em intervalos regulares, seguindo um programa pré-estabelecido com o fim de verificar sua conformidade com os princípios de Garantia da Qualidade.

Art. 363. As autoinspeções devem ser conduzidas de forma independente e detalhada por pessoa(s) competente(s) designada(s) pela empresa.

Parágrafo único. Auditorias independentes, realizadas por especialistas externos, podem ser utilizadas.

Art. 364. Todas as autoinspeções devem ser registradas.

Art. 365. Os relatórios devem conter todas as observações feitas durante as inspeções e, quando aplicável, as propostas com medidas corretivas.

Art. 366. As declarações sobre as ações tomadas posteriormente também devem ser registradas.

CAPÍTULO XI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 367. O inciso VII do art. 8º desta Resolução passou a vigorar em 7 de abril de 2020.

Art. 368. O art. 10 desta Resolução passou a vigorar em 7 de janeiro de 2020.

Art. 369. Os requisitos normativos dos artigos 74, 75, 76 e 77, contidos nesta Resolução não se aplicam às empresas de gases medicinais.

Art. 370. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 172 constante nesta Resolução, são estabelecidos os seguintes prazos:

I - até 7 de abril de 2020, as empresas já devem ter concluído as (re) estruturações/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carreados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

II - até 7 de outubro de 2020, quando da introdução de quaisquer produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já devem ter atendido, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - até 7 de outubro de 2021, as empresas já devem ter cumprido, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

IV - até 7 de outubro de 2022, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais); e

V - até 7 de outubro de 2023, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).

Art. 371. Os requisitos do art. 179 desta Resolução passaram a vigorar para produtos legados em 7 de outubro de 2020.

Parágrafo único. Entende-se por produtos legados aqueles já registrados.

Art. 372. O art. 215 desta Resolução passa a vigorar em 7 de outubro de 2024.

§ 1º As ações descritas abaixo devem dispor de comprovação de execução, de acordo com os prazos estabelecidos a seguir:

I - até 7 de outubro de 2020, já deve ter sido realizada a Elaboração dos Requisitos do Usuário (ERU) e prospecção de fabricantes;

II - até 7 de abril de 2021, já deve ter sido realizada a seleção do fabricante e a Qualificação do Desenho;

III - até 7 de outubro de 2021, já deve ter sido confirmada a compra;

IV - até 7 de outubro de 2023, deve ser realizada a instalação do equipamento; e

V - até 7 de outubro de 2024, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 215 e seu início de operação na rotina.

§ 2º Não devem ser interpretadas como não necessárias as etapas de qualificação não citadas na transitoriedade estipulada no caput e no § 1º e seus incisos deste artigo.

Art. 373. As normas gerais previstas nesta Resolução são complementadas pelas diretrizes específicas publicadas pelas Instruções Normativas vinculadas a esta Resolução.

Art. 374. Fica autorizada a elaboração pela Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) do documento Perguntas & Respostas Dinâmico das Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, a ser publicado no sítio eletrônico da Anvisa, com a interpretação e orientação técnica, a serem utilizadas durante as inspeções, referente às disposições contidas nesta Resolução e nas Instruções Normativas a ela vinculadas.

Parágrafo único. A primeira versão e posteriores alterações do documento especificado no caput deste artigo deste artigo devem ser apresentadas e aprovadas em Reunião Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa.

Art. 375. A classificação dos estabelecimentos fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos quanto ao cumprimento das Boas Práticas é estabelecida pelos respectivos Procedimentos Operacionais Padrão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária harmonizados em nível tripartite e publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 376. A Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, conforme requisitos desta Resolução, das Instruções Normativas a esta vinculadas e da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014, ou outra que vier a lhe suceder, tem os critérios de concessão ditados pelos respectivos Procedimentos Operacionais Padrão do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária harmonizados em nível tripartite e publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

Parágrafo único. As linhas de produção que devem constar no certificado são estabelecidas por Procedimentos Operacionais Padrão da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária e publicados no sítio eletrônico da Anvisa.

Art. 377. No que se refere aos insumos farmacêuticos ativos denominados como atípicos, a falta de comprovação da conformidade com as Boas Práticas de Fabricação deve ser justificada observando os princípios do Gerenciamento de Risco na Qualidade, a fim de possibilitar o uso do material na fabricação de medicamentos.

§ 1º A premissa da possibilidade de uso dos insumos citados no caput deste artigo recai na sua indisponibilidade no mercado como um insumo farmacêutico.

§ 2º Como justificativa para o não cumprimento integral das boas práticas pertinentes, deve constar a comprovação de que o referido insumo é na prática encontrado apenas como, por exemplo, um insumo da indústria alimentícia ou cosmética.

§ 3º A avaliação de risco da utilização deste insumo farmacêutico atípico na fabricação de medicamentos deve considerar até que ponto as Boas Práticas de Fabricação aplicáveis foram seguidas pelo fabricante e, conseqüentemente, a aceitabilidade dos riscos associados aos pontos não seguidos.

§ 4º A ausência de informação, a dificuldade de acesso ao fabricante do insumo farmacêutico ativo atípico ou questões comerciais não justificam a utilização dos referidos insumos sem o devido Gerenciamento do Risco.

Art. 378. O descumprimento às determinações desta Resolução sujeitará o infrator às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, e demais legislações complementares, sem prejuízo das sanções administrativas, civis e penais cabíveis.

Art. 379. Ficam revogadas:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019;

II - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 388, de 26 de maio de 2020; e

III - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 580, de 26 de novembro de 2021.

Art. 380. Esta Resolução entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.