

# DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 22/08/2019 | Edição: 162 | Seção: 1 | Página: 64

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

## RESOLUÇÃO - RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

### CAPÍTULO I

#### DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

##### Seção I

##### Do 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

##### Da abrangência

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

##### Seção III

##### Das 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 para tratar e eliminar a causa raiz de desvio ou não conformidade já ocorrida. Na sua essência, a ação corretiva remete à uma contenção reativa;

III - ação preventiva: medidas adotadas para se evitar que um desvio ou não conformidade venha a ocorrer. Na sua essência, a ação preventiva remete à mitigação proativa de riscos. Em última instância, a ação preventiva busca eliminar a causa de um potencial desvio ou não conformidade;

IV - antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, que é interposto entre duas ou mais salas, como, por exemplo, de diferentes classes de limpeza, com a finalidade de controlar o fluxo de ar entre essas salas quando precisam ser adentradas. Uma antecâmara é projetada de forma a ser utilizada 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. Alternativamente, a certificação pode 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: a 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, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto esteja em conformidade com sua especificação. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo;

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. Esta data é 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 e mantidas as condições de armazenamento preestabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi 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, após suas expedições por aquele, que poderão ou não apresentar um defeito de qualidade;

XVIII - embalagem: todas as operações, incluindo envase e rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar para se tornar um produto acabado. O envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, sendo esses considerados produtos a granel quando em sua embalagem primária;

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

XX - esterilidade: é a ausência de organismos vivos. As condições dos testes de esterilidade são estabelecidas 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. Ao contrário dos procedimentos, que geralmente abrigam informações e diretrizes mais detalhadas acerca do gerenciamento do sistema de qualidade farmacêutica, as instruções de processos visam facilitar a execução das tarefas de rotina (do ponto de vista técnico-operacional) pelos operadores e analistas;

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. Para completar determinados estágios de fabricação, pode ser necessário dividir um lote em vários sublotes, que depois são reunidos para formar um lote final homogêneo. No caso da fabricação contínua, o lote deverá corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida. 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;

XXIX - material de embalagem: qualquer material empregado na embalagem de medicamentos, excluindo qualquer embalagem externa usada para transporte ou embarque. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, 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. Tais requisitos poder variar entre fatores externos e internos. Como exemplos de uma lista não exaustiva, as não conformidades podem relacionar-se com: procedimentos, normas, legislações, instalações, equipamentos, sistemas, processos, produtos, fornecedores, materiais, serviços, métodos etc.;

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. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são 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. Os registros incluem os dados brutos utilizados para gerar outros registros. No mínimo, todos os dados sobre os quais as decisões da qualidade são baseadas devem ser considerados como dados brutos;

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 como tendo 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. Enchimento de meios são sinônimos de enchimentos de produtos simulados, testes do meio, testes de enchimento etc.;

LII - sistema de Ação Corretiva e Ação Preventiva (CAPA): processo de trabalho, na qual podem ser utilizadas diversas ferramentas tanto de gestão qualidade quanto do gerenciamento de risco, que se aplica à identificação; à avaliação e à investigação de eventos (desvios, não conformidades, etc.) passados; se aplica à definição do plano de ação; se aplica à implementação das ações definidas no plano de ação e, por último, se aplica 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.). Dito de outra forma,

um Sistema de CAPA refere-se 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. Estão incluídas nesta definição as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal;

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.

## CAPÍTULO II

### DO SISTEMA DA QUALIDADE FARMACÊUTICA

#### Seção I

##### Da 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:

a) o nível apropriado pode ser determinado pelo estabelecimento por meio da aplicação dos princípios de Gerenciamento de Risco na Qualidade;

b) 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);

c) 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;

d) ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) apropriadas devem ser identificadas e implementadas em resposta às investigações. A eficácia dessas ações deve ser monitorada e avaliada, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade.

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;

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

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, incluindo as responsabilidades de gestão.

## Seção II

### Das 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 como 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 - sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:

a) pessoal qualificado e adequadamente treinado;

b) instalações e áreas adequadas;

c) equipamento e serviços apropriados;

d) materiais, recipientes e rótulos corretos;

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

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 através 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;

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

#### Do 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 - devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) 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, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

VI - devem ser registrados os resultados da inspeção e dos testes realizados nos materiais, produtos intermediários, a granel e terminados, 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;

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

##### Da 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, 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

X - para novos registros e alterações pós-registro, deve ser realizada uma revisão dos compromissos pós-aprovação;

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

XII - revisão de quaisquer disposições contratuais, definidas na seção desta norma 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 dessas ações, e a efetividade desses procedimentos deve ser verificada durante a auto inspeção.

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

### Do 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;

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

### DO PESSOAL

#### Seção I

##### Da 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

##### Das 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 diga 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

#### Do 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 as 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 parágrafo anterior ocorrer, algumas das responsabilidades descritas a seguir 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;

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;

VII - assegurar que os treinamentos iniciais e contínuos do pessoal do seu departamento sejam realizados e adaptados, conforme 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 tem 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. Essas responsabilidades 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;

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

##### Do 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

##### Da higiene 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 nas instruções normativas específicas.

#### Seção VI

##### Dos 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

#### DAS INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

##### Seção I

##### Da 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

### Das instalações

#### Subseção I

##### Das 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

##### Das 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;

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.

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

Art. 78. As áreas de produção devem ser efetivamente ventiladas, com instalações de tratamento do ar apropriadas aos produtos manipulados, incluindo temperatura e, onde necessário, umidade e filtração, às operações realizadas e ao ambiente externo.

Art. 79. A pesagem de matérias-primas usualmente deve ser realizada em uma sala separada, projetada para tal uso.

Art. 80. 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. 81. As instalações de embalagem de medicamentos devem ser especificamente projetadas e construídas para que misturas ou contaminação cruzada sejam evitadas.

Art. 82. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais em linha.

Art. 83. Os controles em processo podem ser executados na área de produção, desde que não representem nenhum risco para esta atividade.

### Subseção III

#### Das áreas de armazenamento

Art. 84. 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. 85. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem; 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. 86. As áreas de recebimento e expedição devem proteger os materiais e os produtos das variações climáticas.

Art. 87. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

Art. 88. 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. 89. Normalmente, 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. 90. Devem existir locais segregados destinados ao armazenamento de materiais ou produtos rejeitados, recolhidos ou devolvidos.

Art. 91. Materiais ou produtos altamente ativos devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas.

Art. 92. Os materiais impressos de embalagem são considerados críticos para a conformidade do medicamento, devendo ser dada especial atenção ao armazenamento seguro destes materiais.

#### Subseção IV

##### Das áreas de controle de qualidade

Art. 93. Normalmente, os laboratórios de Controle de Qualidade devem ser 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. 94. 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. 95. Salas separadas podem ser necessárias para proteger instrumentos sensíveis à vibração, interferência elétrica, umidade etc.

Art. 96. Requerimentos especiais são necessários nos laboratórios que manuseiam substâncias particulares, tais como amostras biológicas ou radioativas.

#### Subseção V

##### Das áreas auxiliares

Art. 97. As salas de descanso e refeitórios devem ser separadas de outras áreas.

Art. 98. Os vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriados ao número de usuários.

Art. 99. Os sanitários não devem se comunicar diretamente com as áreas de produção ou armazenamento.

Art. 100. 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. 101. Instalações para animais devem ser isoladas de outras áreas, possuir entrada separada para os animais e sistema de ventilação exclusivo.

#### Seção III

##### Dos equipamentos

Art. 102. Os equipamentos utilizados na fabricação devem ser projetados, localizados e mantidos de acordo com a finalidade pretendida.

Art. 103. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer perigo à qualidade dos produtos.

Art. 104. 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. 105. A lavagem e a limpeza dos equipamentos devem ser selecionadas e realizadas de forma a não constituírem fonte de contaminação.

Art. 106. Os equipamentos devem ser instalados de forma a evitar qualquer risco de erro ou de contaminação.

Art. 107. 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. 108. As balanças e equipamentos de medição, com precisão e escala apropriadas, devem estar disponíveis para operações de produção e controle.

Art. 109. Os equipamentos de medição, pesagem, registro e controle devem ser calibrados e verificados em intervalos definidos e por métodos apropriados.

Parágrafo único. Registros adequados destes testes devem ser mantidos.

Art. 110. A tubulação fixa deve ser claramente identificada para indicar o seu conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

Art. 111. 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. 112. Os equipamentos com defeitos devem, se possível, ser removidos das áreas de produção e de controle de qualidade, ou, pelo menos devem ser claramente identificados como tal.

## CAPÍTULO V

### DA DOCUMENTAÇÃO

#### Seção I

##### Da introdução

Art. 113. 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 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 O Sistema de Gestão da Qualidade 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. 114. Existem dois tipos principais de documentação utilizados para gerenciar e registrar a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação, as instruções (orientações, requerimentos) e os registros/relatórios.

Parágrafo único. As boas práticas de documentação devem ser aplicadas de acordo com o tipo de documento.

Art. 115. 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

### Da geração e controle de documentação

Art. 116. 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 Muitos documentos (instruções e registros) podem existir de forma híbrida, ou seja, alguns elementos eletrônicos e outros 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 Devem existir controles apropriados para garantir a integridade do registro durante todo o período de retenção.

Art. 117. Os documentos devem ser projetados, preparados, revisados e distribuídos com cuidado.

§1º 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 introdução de erros.

Art. 118. 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 deve ser definida.

Art. 119. Os documentos contendo instruções devem ser dispostos de forma ordenada, e serem fáceis de verificar.

§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. 120. Os documentos relacionados ao Sistema de Gestão da Qualidade 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. 121. Os documentos não devem ser escritos à mão; no entanto, se houver a necessidade de inserção de dados, deve haver espaço suficiente para tais inserções.

## Seção III

### Das boas práticas de documentação

Art. 122. As entradas manuscritas devem ser feitas de maneira clara, legível e indelével.

Art. 123. 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. 124. Toda a alteração feita no registro de um documento deve ser assinada e datada; a alteração deve permitir a leitura da informação original.

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

#### Seção IV

##### Da retenção de documentos

Art. 125. 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. 126. 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. 127. O período de retenção de outros tipos de documentos deve ser definido de acordo com a necessidade destes para com o que fornecem 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

##### Das especificações

Art. 128. Deve haver especificações devidamente autorizadas e datadas para matérias-primas, material de embalagem e produtos acabados.

##### Subseção I

##### Das especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

Art. 129. As especificações de matérias-primas e materiais de embalagem primários ou impressos devem incluir ou fazer referência aos itens abaixo, se aplicável:

I - uma 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;
- 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;

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

##### Subseção II

##### Das especificações para produtos intermediários e a granel

Art. 130. 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

#### Das especificações para produtos acabados

Art. 131. 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;

VII - prazo de validade.

### Seção VI

#### Da fórmula de fabricação e instruções de processo

Art. 132. Devem existir fórmulas de fabricação e instruções de processo aprovadas e por escrito para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

Art. 133. A fórmula de fabricação deve incluir:

I - o nome e o 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; deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer durante o processo;

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

Art. 134. As instruções de processo devem incluir:

I - uma 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, 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, rotulagem e condições especiais de armazenamento, quando aplicável;

VII - quaisquer precauções especiais a serem observadas.

### Subseção I

#### Das instruções para embalagem

Art. 135. 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 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 - o 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;

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

#### Subseção II

##### Do registro de processamento de lote

Art. 136. 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 - o 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;

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. 137. 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. 138. O registro de embalagem do lote deve conter as seguintes informações:

I - nome e número do lote do produto;

II - a(s) 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 - as 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. Caso haja controles eletrônicos robustos implementados durante a embalagem, pode haver justificativa para não incluir essa informação;

IX - aprovação pela pessoa responsável das operações de embalagem.

## Seção VII

### Dos procedimentos e registros

#### Subseção I

##### Do recebimento

Art. 139. 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. 140. 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 diferente do item I);

III - data do recebimento;

IV - nome do fornecedor e nome do fabricante;

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

VI - quantidade total e número de recipientes recebidos;

VII - número do lote atribuído após o recebimento;

VIII - qualquer comentário relevante.

Art. 141. 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

##### Da amostragem

Art. 142. 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

#### Das análises

Art. 143. Deve haver procedimentos escritos para analisar materiais e produtos em diferentes estágios de fabricação, descrevendo os métodos e equipamentos a serem utilizados.

Art. 144. Os testes realizados devem ser registrados.

### Subseção IV

#### Outros

Art. 145. 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. 146. Devem ser mantidos registros para a distribuição de cada lote de um produto a fim de facilitar o recolhimento, caso necessário.

Art. 147. 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 / Boas Práticas de Fabricação;

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

XV - auditorias em fornecedores.

Art. 148. Devem estar disponíveis procedimentos de operação claros para os principais equipamentos de fabricação e testes.

Art. 149. 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. 150. Deve ser mantido um inventário de documentos dentro do Sistema de Gestão da Qualidade.

## CAPÍTULO VI

## DA PRODUÇÃO

### Seção I

#### Da introdução

Art. 151. 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

#### Das disposições gerais

Art. 152. A produção deve ser realizada e supervisionada por pessoas competentes.

Art. 153. 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. 154. 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. 155. 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. 156. 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. 157. Produtos intermediários e a granel, adquiridos como tal, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.

Art. 158. 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. 159. 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. 160. 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. 161. Em todas as fases do processo, os materiais e produtos devem ser protegidos contra contaminação microbiana e outras contaminações.

Art. 162. 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. O conceito acima se aplica particularmente ao manuseio de materiais altamente perigosos, incluindo materiais altamente sensibilizantes.

Art. 163. 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, essa indicação também deve mencionar o estágio de produção.

Art. 164. 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. 165. 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. 166. 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. 167. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

### Seção III

#### Da prevenção da contaminação cruzada na produção

Art. 168. 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 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. 169. 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 poeira, 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. 170. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da atenção ao projeto das instalações e equipamentos, conforme descrito no Capítulo IV.

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. 171. 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. 172. 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 podem incluir, mas não se limitam, aos 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. Também pode ser 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 poeira próxima 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;

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) a 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) dependendo do risco de contaminação, 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, 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;

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

Art. 173. Medidas para prevenir a contaminação cruzada e sua eficácia devem ser revistas periodicamente de acordo com os procedimentos estabelecidos.

#### Seção IV

##### Da validação

Art. 174. 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 devem ser registradas.

Art. 175. 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, que usa os materiais e equipamentos estabelecidos, deve demonstrar que produz o produto de acordo com a qualidade exigida de forma consistente.

Art. 176. 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. 177. 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

##### Das matérias-primas

Art. 178. 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 qualidade farmacêutica.

§1º O nível de supervisão 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 nessas atividades deve possuir um conhecimento atualizado sobre os fornecedores, da cadeia de suprimento e dos riscos associados envolvidos.

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

Art. 179. 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. 180. Para a aprovação e manutenção de insumos farmacêuticos ativos os itens seguintes são necessários:

§1º 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.

§2º 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.

§3º 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.

§4º As auditorias de que trata o parágrafo anterior podem ser realizadas pela própria empresa ou por meio de uma entidade que atue em seu nome, nos termos de um contrato.

§5º As auditorias devem ter duração e escopo adequados para assegurar que seja feita uma avaliação completa e clara das BPF; deve-se dar atenção especial ao potencial de contaminação cruzada de outros materiais no local.

§6º 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.

Art. 181. Os excipientes e fornecedores de excipientes devem ser controlados apropriadamente com base nos resultados de uma avaliação formalizada do risco de qualidade.

Art. 182. 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; e para 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. 183. Se uma entrega de material for composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado em separado para amostragem, análise e liberação.

Art. 184. 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;

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

Art. 185. Quando sistemas de armazenamento totalmente computadorizados forem usados, as informações de que trata o art. 184 não precisam necessariamente estar em forma escrita na etiqueta.

Art. 186. Devem existir procedimentos ou medidas apropriadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.

Art. 187. Os recipientes de granel, de onde foram retiradas as amostras, devem ser identificados.

Art. 188. 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. 189. 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. 190. 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. A assinatura garante 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. Qualquer mudança significativa nos processos de fabricação ou testes deve ser considerada;

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:

a) caso este teste identifique qualquer discrepância, uma investigação deve ser realizada e medidas apropriadas devem ser tomadas;

b) a aceitação de certificados de análise do fabricante ou fornecedor de materiais deve ser descontinuada até que essas medidas sejam concluídas.

Art. 191. 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. 192. Cada material pesado e seu peso ou volume devem ser verificados independentemente, sendo a verificação registrada.

Art. 193. Os materiais pesados para cada lote devem ser mantidos juntos e visivelmente etiquetados como tal.

#### Seção VI

Das operações de fabricação: produtos intermediários e a granel

Art. 194. 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. 195. Produtos intermediários e a granel devem ser mantidos sob condições apropriadas.

Art. 196. Processos críticos devem ser validados.

Art. 197. Quaisquer controles necessários em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

Art. 198. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser registrado e investigado.

#### Seção VII

Do material de embalagem

Art. 199. 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. 200. 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. 201. Os materiais de embalagem devem ser separados para uso somente por pessoal autorizado, seguindo um procedimento aprovado e documentado.

Art. 202. 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. 203. O material de embalagem primária ou material impresso desatualizado ou obsoleto deve ser destruído e esta disposição deve ser registrada.

## Seção VIII

### Das operações de embalagem

Art. 204. 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. Diferentes produtos não devem ser embalados em proximidade, a menos que haja segregação física.

Art. 205. 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. 206. O nome e o número de lote do produto que está sendo manipulado devem ser exibidos em cada estação ou linha de embalagem.

Art. 207. 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. 208. Os recipientes para envase devem estar limpos antes de serem envasados.

Parágrafo único. Atenção deve ser dada para evitar e remover quaisquer contaminantes, como fragmentos de vidro e partículas de metal.

Art. 209. 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. 210. 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. 211. 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. 212. Verificações devem ser feitas para garantir que qualquer leitor de código eletrônico, contadores de etiquetas ou dispositivos similares estejam operando corretamente.

Art. 213. Informações impressas ou em relevo sobre materiais de embalagem devem ser distintas e resistentes ao desbotamento ou apagamento.

Art. 214. 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;

V - funcionamento correto dos monitores de linha.

Art. 215. Amostras retiradas da linha de embalagem não podem ser devolvidas.

Art. 216. 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. 217. 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. 218. 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

### Dos produtos acabados

Art. 219. Os produtos acabados devem ser mantidos em quarentena até a sua liberação final, sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

Art. 220. A avaliação de produtos acabados e a documentação necessária antes da liberação do produto para venda está descrita no Capítulo de Controle de Qualidade.

Art. 221. Após a liberação, os produtos acabados devem ser armazenados como estoque utilizável sob as condições estabelecidas pelo fabricante.

## Seção X

### Dos materiais rejeitados, recuperados e devolvidos

Art. 222. Os materiais e produtos rejeitados devem ser claramente identificados como tal e armazenados separadamente em áreas restritas.

§1º Eles devem, ser devolvidos aos fornecedores ou, quando apropriado, reprocessados ou destruídos.

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

Art. 223. O reprocessamento de produtos rejeitados deve ser um fato excepcional.

§1º Deve ser realizado somente se a qualidade do produto final não for afetada, se as especificações forem atendidas e se for feita de acordo com um procedimento definido e autorizado, após a avaliação dos riscos envolvidos.

§2º O registro do reprocessamento deve ser mantido.

Art. 224. 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 Esta recuperação 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. 225. 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. 226. Os produtos devolvidos pelo mercado e que deixaram o controle do fabricante devem ser destruídos, a menos que sua qualidade seja satisfatória; eles 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.

§1º A natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento requeridas, sua condição e histórico, e o tempo decorrido desde a sua emissão, devem ser todos levados em consideração nesta avaliação.

§2º 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.

§3º Qualquer ação tomada deve ser apropriadamente registrada.

#### Seção XI

Da escassez de produtos devido às restrições de fabricação

Art. 227. 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. Isto deve ser feito oportunamente, para facilitar a comunicação da restrição de fornecimento pelo detentor do registro às autoridades competentes, de acordo com Resolução de Diretoria Colegiada, RDC nº 18, de 4 de abril de 2014 e suas atualizações.

### CAPÍTULO VII

#### DO CONTROLE DE QUALIDADE

##### Seção I

Da introdução

Art. 228. 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. 229. 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. 230. A independência do Controle de Qualidade da Produção é considerada fundamental para o bom funcionamento do Controle de Qualidade.

##### Seção II

Das disposições gerais

Art. 231. Cada titular de uma autorização de fabricação deve ter um Departamento de Controle de Qualidade.

Art. 232. O Departamento de Controle de Qualidade deve ser independente dos demais departamentos.

Art. 233. 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. 234. 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. 235. 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;

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. 236. 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;

V - avaliação do produto em sua embalagem final.

Art. 237. O pessoal de Controle de Qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, conforme apropriado.

### Seção III

Das boas práticas de laboratório e de controle de qualidade

Art. 238. Os equipamentos de laboratório não podem ser rotineiramente movimentados entre áreas de alto risco, visando evitar a contaminação cruzada acidental.

Art. 239. O laboratório de microbiologia deve ser organizado de forma a minimizar o risco de contaminação cruzada.

Art. 240. O pessoal, instalações e equipamentos dos laboratórios devem ser apropriados às tarefas impostas pela natureza e escala das operações de fabricação.

Art. 241. O uso de laboratórios externos, em conformidade com os princípios detalhados no restante desta norma, pode ser aceito por motivos particulares; isto, porém, deve ser declarado nos registros de Controle de Qualidade.

### Subseção I

Da documentação

Art. 242. 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;

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

Art. 243. Qualquer documentação de Controle de Qualidade relativa a um registro de lote deve ser mantida de acordo com os requisitos de retenção de documentos deste regulamento.

Art. 244. 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. 245. 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

##### Da amostragem

Art. 246. 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 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;

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

Art. 247. As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos do qual são retiradas.

Art. 248. 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. 249. O plano de amostragem utilizado deve ser adequadamente justificado e baseado em uma abordagem de gerenciamento de risco.

Art. 250. 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. 251. Os recipientes devem ser gerenciados de maneira a minimizar o risco de mistura e proteger as amostras de condições adversas de armazenamento.

#### Subseção III

##### Das análises

Art. 252. Os métodos analíticos devem ser validados.

Art. 253. Um laboratório que estiver usando um método analítico e que não realizou a validação original, deve realizar a verificação do método de teste durante sua transferência.

Art. 254. Todos os testes descritos no registro ou na especificação devem ser realizados de acordo com os métodos aprovados.

Parágrafo único. Os resultados obtidos devem ser registrados.

Art. 255. 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. 256. Quaisquer cálculos devem ser examinados criticamente.

Art. 257. 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;

IX - referência aos equipamentos utilizados.

Art. 258. 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. 259. 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. 260. 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 devem ser proporcionais ao seu uso e aos dados de estabilidade disponíveis.

§3º Sua qualificação e certificação devem ser claramente declaradas e documentadas.

Art. 261. 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. 262. Os reagentes de laboratório, soluções, substâncias químicas de referência e 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. 263. 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. 264. Pode ser necessária a realização de um teste de identificação e outros testes em reagentes antes de seu uso.

Art. 265. O meio de cultura deve ser preparado de acordo com os requisitos do fabricante do meio, a menos que tecnicamente justificado.

Art. 266. O desempenho de todos os meios de cultura deve ser verificado antes do uso.

Art. 267. 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. 268. A validade dos meios microbiológicos em uso deve ser estabelecida, documentada e tecnicamente justificada.

Art. 269. Os animais utilizados em testes, quando apropriado, devem ser colocados em quarentena antes de serem utilizados.

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

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

#### Seção IV

##### Do programa de estabilidade de acompanhamento

Art. 270. 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. 271. 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. 272. 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. 273. 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. 274. O programa de estabilidade de acompanhamento deve ser descrito em um protocolo.

Art. 275. 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 deste regulamento.

Art. 276. 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;

VIII - outros parâmetros aplicáveis específicos do medicamento.

Art. 277. 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. 278. 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. 279. 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. 280. 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. 281. Os princípios de agrupamento e matrização podem ser aplicados aos estudos de estabilidade, caso seja cientificamente justificado no protocolo.

Art. 282. 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;

II - na ocorrência de operações de reprocesso ou recuperação.

Art. 283. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser disponibilizados ao pessoal-chave e, em particular, o Responsável Técnico.

Art. 284. 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. 285. Os resultados dos estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser disponibilizados no local de fabricação, para análise por parte da autoridade competente.

Art. 286. Devem ser investigadas as tendências atípicas significativas ou os resultados fora de especificação.

Art. 287. 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. 288. O possível impacto nos lotes no mercado deve ser considerado em consulta com as autoridades competentes.

Art. 289. 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

### Da transferência técnica de métodos analíticos

Art. 290. 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. 291. A validação original do(s) método(s) de análise deve ser revista para garantir a conformidade com o regulamento específico.

Art. 292. 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. 293. A transferência de métodos analíticos de um laboratório para outro deve ser descrita em um protocolo detalhado.

Art. 294. 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;

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

Art. 296. 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

##### Da introdução

Art. 297. 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. 298. Deve haver um contrato escrito entre o Contratante e o Contratado, que estabeleça claramente as funções e responsabilidades de cada parte.

Art. 299. 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

##### Das disposições gerais

Art. 300. 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. 301. 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

##### Do contratante

Art. 302. O Sistema da Qualidade do Contratante deve incluir o controle e revisão de quaisquer atividades terceirizadas.

Art. 303. 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 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;

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

Art. 304. O Contratante é responsável por revisar e avaliar os registros e os resultados relacionados às atividades terceirizadas.

Art. 305. 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

##### Do contratado

Art. 306. 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. 307. O Contratado deve assegurar que todos os produtos, materiais e conhecimentos a ele entregues sejam adequados para o propósito a que se destinam.

Art. 308. 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. 309. 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. 310. O Contratado deve estar ciente que as atividades terceirizadas, inclusive a análise de contratos, podem estar sujeitas a inspeção pelas autoridades competentes.

#### Seção V

##### Do contrato

Art. 311. 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. 312. 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. 313. 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. 314. 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. 315. 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. 316. 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. 317. O contrato deve permitir que o Contratante audite atividades terceirizadas executadas pelo Contratado, ou seus subcontratados mutuamente acordados.

## CAPÍTULO IX

### DAS RECLAMAÇÕES E RECOLHIMENTO DO PRODUTO

#### Seção I

##### Da introdução

Art. 318. 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. 319. 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. 320. 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. 321. 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 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

##### Do pessoal e organização

Art. 322. 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 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. 323. 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. 324. O uso de equipes interdisciplinares deve ser considerado, incluindo pessoal adequadamente treinado em Gerenciamento da Qualidade.

Art. 325. 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

Dos procedimentos para tratamento e investigação de reclamações, incluindo possíveis desvios de qualidade

Art. 326. Deve haver procedimentos escritos descrevendo as ações a serem tomadas após o recebimento de uma reclamação.

Art. 327. Todas as reclamações devem ser documentadas e avaliadas visando a identificação se representam um possível desvio de qualidade ou outro problema.

Art. 328. Deve-se dar atenção especial ao recebimento de uma reclamação ou suspeita de desvio de qualidade relacionado à falsificação.

Art. 329. 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. 330. 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. 331. 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;

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

Da investigação e tomada de decisão

Art. 332. As informações relatadas em relação a possíveis desvios de qualidade devem ser registradas, incluindo todos os detalhes originais.

Art. 333. 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 investigação e ações adotadas.

Art. 334. 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. 335. 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. 336. 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 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. 337. 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

##### Da análise da causa raiz e ações corretivas e preventivas

Art. 338. 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. 339. 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. 340. 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. 341. 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

##### Do recolhimento de produtos e outras ações para a redução dos riscos

Art. 342. 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. 343. 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. 344. 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. 345. Os registros de distribuição de lote/produto devem estar prontamente disponíveis para as pessoas responsáveis pelo recolhimento.

Art. 346. 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. 347. 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. 348. 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. 349. 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. 350. Todas as autoridades sanitárias competentes 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. 351. 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. 352. 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 a Autoridade Competente.

Art. 353. 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. 354. A justificativa para qualquer decisão de reprocesso dos produtos recolhidos deve ser documentada e discutida com a autoridade sanitária.

Art. 355. A extensão do prazo de validade remanescente para qualquer lote reproprocessado que possa vir a ser recolocado no mercado deve ser considerada junto à Autoridade Sanitária.

Art. 356. O progresso do processo de recolhimento deve ser registrado até o encerramento.

Art. 357. Deve ser emitido um relatório final sobre o recolhimento, incluindo uma reconciliação entre as quantidades entregues e recuperadas dos produtos/lotos em questão.

Art. 358. 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 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. 359. 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 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. 360. 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. 361. 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. 362. As autoinspeções devem ser conduzidas de forma independente e detalhada por pessoa(s) competente designada pela empresa.

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

Art. 363. Todas as autoinspeções devem ser registradas.

Art. 364. Os relatórios devem conter todas as observações feitas durante as inspeções e, quando aplicável, as propostas com medidas corretivas.

Art. 365. As declarações sobre as ações tomadas posteriormente também devem ser registradas.

## CAPÍTULO XI

### DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 366. O inciso VII, do art. 8º, passa a vigorar 06 (seis) meses após a vigência da norma.

Art. 367. O art. 10 passa a vigorar após 03 (três) meses após a vigência da norma.

Art. 368. Os requisitos normativos dos dispositivos art. 74; art. 75 e seu parágrafo único; art. 76 e seu parágrafo único; art. 77 contidos nesta Resolução não se aplicam às empresas de gases medicinais.

Art. 369. De forma que as empresas se adéquem e atendam aos requerimentos normativos constantes do art. 171 constante nesta Resolução, estão estabelecidos os seguintes prazos, a contar da vigência da norma:

I - em até 06 (seis) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão ter concluído as (re) estruturas/integrações de seus Sistemas de Qualidade Farmacêutica e de Gerenciamento de Risco; terem capacitado e treinado seus colaboradores (de diversos departamentos caso se envolvam nas atividades de operações produtivas, incluindo principalmente o gerenciamento/controlado 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 - em até 12 (doze) meses de vigência da norma, quando da introdução de quaisquer produtos (comerciais e experimentais) nas linhas de produção, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo;

III - em até 12 (doze) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão atender, na íntegra, o novo requisito normativo para todos produtos (comerciais e experimentais) com pelo menos uma das seguintes características: genotoxicidade; carcinogenicidade; toxicidade reprodutiva/desenvolvimental; altamente sensibilizantes;

IV - em até 24 (vinte e quatro) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 30% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

V - em até 36 (trinta e seis) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 60% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais);

VI - em até 48 (quarenta e oito) meses da vigência da Resolução, as empresas já deverão cumprir, na íntegra, o novo requisito normativo para 100% de todos os produtos do portfólio (comercial e experimentais).

Art. 370. Os requisitos do art. 178 passam a vigorar para produtos legados 1 (um) ano após a vigência desta Resolução.

Parágrafo único. Entende-se por produtos legados aqueles já registrados.

Art. 371. O Art. 214 passa a vigorar 4 (quatro) anos após a vigência desta norma.

§1º As ações descritas abaixo devem dispor de comprovação de execução, de acordo com os prazos apresentados, entre a vigência da norma e a vigência do artigo:

I - em até 12 (doze) meses da vigência da norma, deve ser realizada a Elaboração dos Requisitos do Usuário (ERU) e prospecção de fabricantes;

II - em até 18 (dezoito) meses da vigência da norma, deve ser realizada a seleção do fabricante e a Qualificação do Desenho;

III - em até 24 (vinte e quatro) meses da vigência da norma, deve ser confirmada a compra;

IV - em até 36 (trinta e seis) meses da vigência da norma, deve ser realizada a instalação do equipamento;

V - em até 48 (quarenta e oito) meses da vigência da norma, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 214 e seu início de operação na rotina.

§2º Não devem ser interpretadas como não necessárias as etapas de qualificação não citadas na transitoriedade acima estipulada.

Art. 372. As normas gerais previstas nesta Resolução são complementadas pelas diretrizes específicas publicadas pelas Instruções Normativas vinculadas a esta Resolução.

Art. 373. 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 devem ser apresentadas e aprovadas em Reunião Pública da Diretoria Colegiada da ANVISA.

Art. 374. 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. 375. 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 da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 8 de dezembro de 2014, 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. 376. 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, afim de possibilitar o uso do material na fabricação de medicamentos.

§1º A premissa da possibilidade de uso dos insumos citados no caput 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. 377. 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. 378. Revogam-se:

I - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 18 de maio de 2000, publicada no Diário Oficial da União de 19 de maio de 2000;

II - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 8, de 2 de janeiro de 2001, publicada no Diário Oficial da União de 10 de janeiro de 2001;

III - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 1º de outubro de 2008, publicada no Diário Oficial da União de 2 de outubro de 2008;

IV - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 63, de 18 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 23 de dezembro de 2009;

V - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, publicada no Diário Oficial da União de 19 de abril de 2010; e

VI - Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 13, de 14 de março de 2013, publicada no Diário Oficial da União de 15 de março de 2013.

Art. 379. Esta Resolução entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

**WILLIAM DIB**

Diretor-Presidente

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.