

§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/controle de risco de contaminação cruzada); identificado e contratado serviços/profissionais qualificados (profissional toxicologista capacitado; treinamento; com perícia e experiência prática) para as determinações dos valores de Exposição Diária Permitida dos produtos, de forma a subsidiar as reavaliações dos limites residuais máximos permitidos carreados entre produtos, no que tange às validações dos procedimentos de limpeza de superfícies de equipamentos em contato com os produtos;

II - em até 12 (doze) meses da 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

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 35, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, em reunião realizada em 20 de agosto de 2019, resolve:

CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I Do objetivo

Art. 1º Esta Instrução Normativa possui o objetivo de adotar as diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Estéreis do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica, PIC/S, como requisitos complementares a serem seguidos na fabricação de medicamentos estéreis em adição às Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Seção II Da abrangência

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

CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 3º A fabricação de medicamentos estéreis deve ser realizada em áreas limpas onde a entrada seja efetuada por antecâmaras para pessoal e/ou equipamentos e materiais.

Art. 4º As áreas limpas devem ser mantidas em um apropriado padrão de limpeza e receber ar que tenha passado por filtros de eficiência apropriada.

Art. 5º As várias operações de preparação de materiais, preparação do medicamento e envase devem ser realizadas em áreas separadas dentro das áreas limpas.

Parágrafo único. As operações de fabricação são divididas em duas categorias: primeiro, aquelas onde o produto passa por esterilização terminal e; segundo, aquelas que são conduzidas assepticamente em alguma ou em todas as etapas.

Art. 6º As áreas limpas para a fabricação de medicamentos estéreis são classificadas de acordo com as características exigidas do ambiente.

