

Art. 21. O usuário deve tomar as medidas pertinentes para garantir que o sistema foi desenvolvido de acordo com um sistema de gestão da qualidade apropriado.

Parágrafo único. O fornecedor deve ser avaliado de forma adequada.

Art. 22. Para a validação de sistemas computadorizados personalizados, ou sob medida, deve haver um processo que garanta a avaliação formal e o registro das medidas de qualidade e de desempenho para todos os estágios do ciclo de vida do sistema.

Art. 23. Devem ser demonstradas as evidências dos métodos e cenários de testes apropriados.

§1ºAs evidências previstas no caput devem incluir os limites de parâmetros do sistema (processo), limites de dados e tratamento de erros.

§2ºFerramentas de teste automatizadas e ambientes de teste devem ter avaliações documentadas de sua adequação.

Art. 24. Caso os dados sejam transferidos para outro formato ou sistema de dados, a validação deve incluir verificações de que os dados não foram alterados em valor ou significado durante este processo de migração.

Seção II

Da fase operacional

Subseção I

Dos dados

Art. 25. A troca de dados eletrônicos de sistemas computadorizados com outros sistemas devem possuir verificações acopladas apropriadas para a alimentação e o processamento correto e seguro dos dados, a fim de minimizar os riscos.

Subseção II

Das verificações de exatidão

Art. 26. Para dados críticos inseridos manualmente, deve haver uma verificação adicional da exatidão dos dados.

§1ºEssa verificação pode ser feita por um segundo operador ou por um meio eletrônico validado.

§2ºA criticidade e as consequências potenciais de dados errados ou incorretamente inseridos em um sistema devem ser cobertas pela avaliação de risco.

Subseção III

Do armazenamento dos dados

Art. 27. Os dados devem ser protegidos por meios físicos e eletrônicos contra danos.

Art. 28. Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, legibilidade e exatidão.

Art. 29. O acesso aos dados armazenados deve ser garantido durante todo o período de armazenamento.

Art. 30. Devem ser feitos backups de todos os dados relevantes.

Parágrafo único. A integridade e a exatidão dos dados de backup e a capacidade de restaurar os dados devem ser verificadas durante a validação e monitoradas periodicamente.

Subseção IV

Das impressões

Art. 31. Os dados armazenados eletronicamente devem possibilitar a geração de cópias impressas claras.

Art. 32. Para os registros que dão suporte à liberação dos lotes, deve ser possível gerar impressões indicando se algum dos dados foi alterado desde a sua inserção original.

Subseção V

Das trilhas de auditoria

Art. 33. Baseada em análise de risco, deve ser considerada a construção de um sistema de trilha de auditoria de todas as deleções ou alterações relevantes às Boas Práticas.

§1ºPara alteração ou exclusão de dados relevantes para as Boas Práticas de Fabricação, a razão deve ser documentada.

§2ºAs trilhas de auditoria devem estar disponíveis e devem ser passíveis de serem apresentadas em um formato compreensível quando disponibilizadas.

§3ºAs trilhas de auditoria devem ser revisadas regularmente.

Subseção VI

Do gerenciamento de mudanças e do gerenciamento de configurações

Art. 34. Quaisquer alterações em um sistema computadorizado, incluindo configurações do sistema, devem ser feitas de maneira controlada, de acordo com um procedimento definido.

Subseção VII

Da avaliação periódica

Art. 35. Sistemas computadorizados devem ser periodicamente avaliados para confirmação de que permanecem validados e em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação.

Parágrafo único. Essas avaliações devem incluir, quando apropriado, o conjunto atual de funcionalidades, registros de desvio, incidentes, problemas, histórico de atualização, desempenho, confiabilidade, segurança e relatórios de situação de validação.

Subseção VIII

Da segurança

Art. 36. Devem existir controles físicos ou lógicos que assegurem que o acesso ao sistema computadorizado é permitido apenas às pessoas autorizadas.

Parágrafo único. Os métodos adequados para impedir o acesso não autorizado ao sistema podem incluir o uso de chaves, cartões de acesso, códigos pessoais com senhas, dados biométricos, acesso restrito a equipamentos de informática e áreas de armazenamento de dados.

Art. 37. A extensão dos controles de segurança deve ser determinada de acordo com uma avaliação da criticidade do sistema computadorizado.

Art. 38. A criação, alteração e cancelamento de autorizações de acesso devem ser registradas.

Art. 39. Sistemas de gestão de dados e de documentos devem ser projetados para registrar a identidade dos usuários que inserem, alteram, confirmam ou excluem dados, incluindo data e hora.

Subseção IX

Da gestão de incidentes

Art. 40. Todos os incidentes, não apenas falhas de sistema e erros de dados, devem ser registrados e avaliados.

Parágrafo único. A causa raiz dos incidentes críticos deve ser identificada e base das ações corretivas e preventivas adotadas.

Subseção X

Da assinatura eletrônica

Art. 41. Registros eletrônicos podem ser assinados eletronicamente.

Art. 42. As assinaturas eletrônicas devem:

I - ter o mesmo impacto que as assinaturas manuscritas dentro dos limites da empresa;

II - ligar-se permanentemente ao seu respectivo registro;

III - incluir a hora e a data em que foram aplicadas;

IV - para os registros utilizados externamente, a assinatura eletrônica deve atender as diretrizes de certificação digital aplicáveis localmente.

Subseção XI

Da liberação de lotes

Art. 43. Quando um sistema computadorizado for usado para liberação de lotes, deve ser assegurado que apenas Pessoa Delegada pelo Sistema de Qualidade Farmacêutica tenha permissão a essa funcionalidade.

§1ºUm registro especificando a pessoa responsável pela liberação deve estar disponível.

§2ºA identificação e o registro da pessoa responsável devem ser realizados por meio de assinatura eletrônica.

Subseção XII

Da continuidade do negócio

Art. 44. Devem existir medidas que garantam a continuidade dos processos críticos em caso de falhas dos sistemas computadorizados que lhes dão suporte, tais como sistemas alternativos ou registros manuais.

§1ºO tempo necessário para se pôr em prática as medidas alternativas deve ser baseado no risco, bem como ser adequado a um determinado sistema e ao processo comercial apoiado.

§2ºEssas medidas alternativas devem ser adequadamente documentadas e testadas.

Subseção XIII

Do arquivamento

Art. 45. Os dados podem ser arquivados desde que permaneçam acessíveis, legíveis e íntegros.

Parágrafo único. Se forem necessárias alterações relevantes no sistema, a capacidade de recuperar os dados deve ser assegurada e testada.

CAPÍTULO IV

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 46. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 47. Esta Instrução Normativa entra em vigor 45 (quarenta e cinco) dias após sua publicação.

WILLIAM DIB
Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 44, DE 21 DE AGOSTO DE 2019

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares à Radiação Ionizante na fabricação de Medicamentos.

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

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do objetivo

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

Seção II

Da abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que utilizam de radiações ionizantes na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos experimentais.

Seção III

Das definições

Art. 3º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - Recipiente de irradiação: o recipiente mais externo do local onde os produtos são irradiados;

II - Dosimetria: é a medida da dose absorvida pelos dosímetros;

III - Comissionamento: é o exercício de obtenção e documentação de evidências de que a irradiadora realiza, dentro de limites pré-estabelecidos e de acordo com a especificação do processo, consistentemente sua função.

CAPÍTULO II

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A radiação ionizante pode ser utilizada durante o processo de fabricação de medicamentos para diferentes finalidades, incluindo a redução da biocarga e a esterilização de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos e o tratamento de hemoderivados.

Art. 5º Podem ser utilizados na fabricação de medicamentos, dois diferentes processos de irradiação:

I - irradiação Gama por uma fonte radioativa;

II - irradiação por elétrons (radiação beta) por um acelerador.

Art. 6º Dois diferentes modelos de processamento por irradiação gama podem ser empregados:

I - por lote: os produtos são dispostos em locais fixos ao redor da fonte de radiação e não podem ser carregados ou descarregados enquanto a fonte de radiação é exposta;

II - continuamente: um sistema automático transporta os produtos para a célula de radiação, os produtos passam pela fonte de radiação exposta ao longo de um caminho definido e a uma velocidade específica, e saem da célula.

Art. 7º No caso da irradiação por elétrons, o produto é transportado por esteira através de uma fonte contínua ou intermitente de elétrons de alta energia (radiação beta) que é irradiada pela frente e por trás do caminho percorrido pelo produto.

CAPÍTULO III

DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Das responsabilidades

Art. 8º O tratamento por radiação ionizante pode ser realizado pela própria indústria farmacêutica ou por meio de contrato com terceiros que possuam autorização para sua realização.

Art. 9º A indústria farmacêutica deve ser responsável pela qualidade do produto, incluindo o cumprimento do objetivo da irradiação.

Art. 10. O terceiro contratado deve ser responsável por garantir que a dose de radiação exigida pelo fabricante seja entregue ao recipiente de irradiação.

Art. 11. A dose de irradiação requerida, incluindo os limites justificados, deve ser estabelecida pelo registro do produto correspondente.

Seção II

Da dosimetria

Art. 12. O entendimento e uso correto da dosimetria é essencial para a validação, comissionamento e controle do processo.

Art. 13. A calibração de cada lote dos dosímetros usados na rotina deve ser rastreável a um padrão nacional ou internacional.

Parágrafo único. O período de validade da calibração deve ser estabelecido, justificado e seguido.

Art. 14. O mesmo instrumento deve ser usado para estabelecer a curva de calibração dos dosímetros de rotina e para medir a mudança na sua absorvância após a irradiação.

Parágrafo único. Se um instrumento diferente for usado, a absorvância absoluta de cada instrumento deve ser estabelecida.

Art. 15. Dependendo do tipo de dosímetro utilizado, deve ser levado em consideração as possíveis causas de imprecisão, incluindo a alteração nos níveis de umidade, alteração de temperatura, tempo decorrido entre a irradiação e a medição e a dosagem.

Art. 16. O comprimento de onda do instrumento usado para medir a mudança na absorvância dos dosímetros e o instrumento usado para medir sua espessura devem ser submetidos a verificações regulares de calibração, em intervalos estabelecidos com base na estabilidade, finalidade e uso.

