

Art. 33. Os parâmetros do irradiador devem ser mantidos constantes, monitorados e registrados juntamente com os resultados de dosimetria e todos os outros registros gerados devem ser mantidos.

Subseção IV

Projeto dos irradiadores por feixe de elétrons

Art. 34. A dose absorvida recebida por uma porção particular do produto é determinada pelos seguintes fatores:

- I - características do feixe, que são: energia dos elétrons, corrente média do feixe, largura e uniformidade de varredura;
- II - velocidade da esteira transportadora;
- III - composição e densidade do produto;
- IV - composição, densidade e espessura do material entre a janela de saída e a porção particular do produto; e
- V - distância entre a janela de saída e o recipiente.

Art. 35. As características do feixe e a velocidade da esteira transportadora devem ser controlados pelo operador.

Subseção V

Mapeamento da dose dos irradiadores por feixe de elétrons

Art. 36. Para o procedimento de mapeamento da dosagem, os dosímetros devem ser colocados entre camadas de folhas absorventes homogêneas, para a simulação de um modelo de produto, ou entre camadas de produtos representativos de densidade uniforme, de modo que, pelo menos, dez medições possam ser feitas dentro da faixa máxima dos elétrons.

Art. 37. Os parâmetros do irradiador devem ser mantidos constantes, monitorados e registrados durante o mapeamento da dosagem.

Art. 38. Os resultados de dosimetria e todos os outros registros gerados devem ser mantidos.

Subseção VI

Mapeamento da dose dos irradiadores por feixe de elétrons

Art. 39. O comissionamento deve ser repetido, se houver uma mudança no processo ou no irradiador que possa afetar a distribuição da dosagem nos recipientes de irradiação.

Art. 40. A extensão do recomissionamento depende da extensão da mudança no irradiador ou da carga.

Seção V

Instalações

Art. 41. As instalações devem ser projetadas e operadas para segregar recipientes irradiados de não irradiados, evitando trocas.

Parágrafo único. Quando os materiais são manuseados dentro de recipientes de irradiação fechados, pode não ser necessário separar os materiais farmacêuticos dos não farmacêuticos, desde que não haja risco de os primeiros serem contaminados pelos últimos.

Art. 42. Qualquer possibilidade de contaminação dos produtos por radionuclídeos da fonte de radiação deve ser excluída.

Seção VI

Processamento

Art. 43. Os recipientes de irradiação devem ser configurados de acordo com o padrão de carga especificado e estabelecido durante a validação.

Art. 44. Durante o processo, a dose de radiação para os recipientes de irradiação deve ser monitorada usando procedimentos de dosimetria validados.

Parágrafo único. A relação entre a dose de radiação nos recipientes e a dose absorvida pelo produto dentro do recipiente deve ter sido estabelecida durante a validação do processo e o comissionamento da planta.

Art. 45. Os indicadores de radiação devem ser utilizados como auxílio para diferenciar os recipientes irradiados dos não irradiados.

Parágrafo único. Os indicadores de que trata o caput deste artigo não devem ser utilizados como único meio de diferenciação ou como indicação de um processamento satisfatório.

Art. 46. O processamento de cargas mistas de recipientes dentro da célula de irradiação somente deve ser feito quando se sabe, a partir de ensaios de comissionamento ou outras evidências, que a dosagem de radiação recebida por recipientes individuais permanece dentro dos limites especificados.

Art. 47. Quando a dose de radiação necessária é dada durante mais do que uma exposição ou passagem através da célula, esta deve ser feita com autorização do detentor do registro e ocorrer dentro de um período pré-determinado.

Art. 48. As interrupções não planejadas durante a irradiação devem ser notificadas ao detentor do registro, caso excedam o processo de irradiação para além do período previamente acordado.

Art. 49. Os produtos não irradiados devem ser segregados dos produtos irradiados em todos os momentos e os métodos para tal ação incluem o uso de indicadores de radiação e o projeto apropriado das instalações.

Subseção I

Processamento por irradiadores gama

Art. 50. No modo de processamento contínuo, a organização dos dosímetros deve ser tal que permita pelo menos dois dosímetros expostos a irradiação durante todo o tempo.

Art. 51. No modo de processamento por lotes, pelo menos dois dosímetros devem ser expostos à posição de mínima dose.

Art. 52. No modo de processamento contínuo, deve haver uma indicação positiva da posição correta da fonte e um intertravamento entre a posição da fonte e a esteira transportadora.

Parágrafo único. A velocidade da esteira transportadora deve ser monitorada continuamente e registrada.

Art. 53. No modo de processamento por lotes, o movimento da fonte e os tempos de exposição para cada lote devem ser monitorados e registrados.

Art. 54. A manutenção da dose desejada, quando do decaimento da fonte ou do acréscimo de outras, deve ser garantida pelo ajuste do tempo ou da velocidade da esteira transportadora.

Parágrafo único. O período de validade do ajuste de que trata o caput deste artigo deve ser registrado e seguido.

Subseção II

Processamento por irradiadores de feixes de elétrons

Art. 55. Deve ser colocado um dosímetro em cada recipiente de irradiação.

Art. 56. Deve haver um registro contínuo da corrente média do feixe, energia dos elétrons, largura da varredura e velocidade do transportador.

Parágrafo único. As variáveis de que trata o caput deste artigo, além da velocidade do transportador, precisam ser controladas dentro dos limites definidos estabelecidos durante o comissionamento, uma vez que estão sujeitas a mudanças instantâneas.

Seção VII

Documentação

Art. 57. O número de recipientes recebidos, irradiados e despachados devem ser reconciliados entre si e com a documentação associada e qualquer discrepância deve ser registrada e investigada.

Art. 58. O operador da instalação de irradiação deve certificar por escrito o intervalo das doses recebidas por cada recipiente irradiado dentro de um lote ou entrega.

Art. 59. Registros de processo e controle para cada lote de irradiação devem ser verificados e assinados por responsável designado, e retidos.

Parágrafo único. O método, o local e a retenção devem ser acordados entre o operador da instalação e o detentor do registro do produto.

Art. 60. A documentação associada com a validação e comissionamento da planta deve ser mantida pelo período mais longo entre um ano após a data de expiração dos lotes processados ou, pelo menos, cinco anos após a liberação do último produto processado pela planta.

Seção VIII

Monitoramento microbiológico

Art. 61. O monitoramento microbiológico é de responsabilidade do fabricante farmacêutico.

Art. 62. O monitoramento microbiológico pode incluir o monitoramento ambiental das áreas de fabricação do produto e o monitoramento do produto pré-irradiação, conforme especificado no registro sanitário.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 63. 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. 64. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 44, de 21 de agosto de 2019.

Art. 65. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 136, DE 30 DE MARÇO DE 2022

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

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

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam operações de fabricação de medicamentos experimentais.

Seção III

Definições

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

I - amostra de referência: amostras de um lote de matérias-primas, material de embalagem ou medicamento na sua embalagem primária que são armazenadas com o propósito de serem analisadas, se necessário, durante o prazo de validade do produto;

II - amostra de retenção: amostras de um lote totalmente embalado de um medicamento, com todos seus componentes necessários para a venda ao consumidor, tais como embalagem secundária da apresentação, rotulagem, bulas, gravações dos dados variáveis, que são armazenadas para fins de identificação;

III - arquivo de especificação do produto: arquivo de referência contendo, ou referindo-se a arquivos que contenham, todas as informações necessárias para redigir as instruções escritas detalhadas sobre processamento, embalagem, testes de controle de qualidade, liberação do lote e envio de medicamento experimental;

IV - cegamento: procedimento no qual a condição de tratamento é mantida desconhecida para uma ou mais partes do estudo, sendo considerado, no caso de um medicamento experimental, mascaramento intencional da identidade do produto de acordo com as instruções do patrocinador;

V - código de randomização: lista em que o tratamento atribuído a cada participante de ensaio clínico é identificado a partir do processo de randomização;

VI - Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pós-registro do referido produto;

VII - duplo-cego: procedimento no qual participante(s) do ensaio clínico, investigador(es), monitor(es) e, em alguns casos, analista(s) de dados desconhecem a(s) condição(ões) do tratamento;

VIII - ensaio clínico: pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

IX - fabricante ou importador de medicamentos experimentais: qualquer detentor da autorização para fabricar ou importar;

X - investigador: pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido ou o líder do grupo, chamado de investigador principal, no caso de o estudo ser conduzido por um grupo de pessoas;

XI - medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro; ou forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo testada ou utilizada como referência em um ensaio clínico, incluindo um produto com registro quando utilizado ou montado (formulado ou embalado) de uma forma diferente da registrada, ou quando utilizado para uma indicação não registrada, ou quando usado para obter mais informações sobre a forma registrada;

XII - ordem: instrução para processar, embalar ou enviar um determinado número de unidades de medicamentos experimentais;

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

XIV - produto comparador: medicamento experimental ou comercializado - controle ativo -, ou placebo, usado como referência em um ensaio clínico;

XV - quebra de cegamento: abertura do cegamento;

XVI - randomização: processo de designar os participantes do ensaio clínico para o grupo tratamento ou para o grupo controle, por meio de seleção aleatória, a fim de reduzir viés;

XVII - reconstituição: processo de dissolver ou dispersar o medicamento experimental finalizado para administração a um participante do ensaio clínico; ou processo de diluir ou misturar o(s) medicamento(s) experimental (ais) com outra(s) substância(s) utilizada(s) como veículo para fins de sua administração. A reconstituição não abrange a mistura de vários ingredientes, incluindo a substância ativa, para produzir o medicamento experimental;

XVIII - remessa: operação de embalagem para embarque e envio de medicamentos a serem utilizados em ensaios clínicos; e

XIX - simples-cego: procedimento no qual participante(s) do ensaio clínico desconhecem as condições do tratamento.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A fabricação total e a parcial de medicamentos experimentais, bem como os vários processos de divisão, embalagem ou apresentação, estão sujeitos a autorização de fabricação.

Parágrafo único. A autorização de que trata o caput deste artigo não é necessária quando o estabelecimento é responsável apenas pela etapa de reconstituição.



Art. 5º O medicamento experimental elaborado e finalizado precede o processo de reconstituição.

Art. 6º O processo de reconstituição deve ser realizado o mais breve possível antes da administração.

Parágrafo único. O processo de que trata o caput deste artigo tem de ser definido no Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e no protocolo do estudo clínico, ou documento relacionado, disponível no local de administração.

CAPÍTULO III DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Gerenciamento da qualidade

Art. 7º O Sistema de Qualidade concebido, montado e verificado pelo fabricante ou importador deve estar descrito em procedimentos, à disposição do patrocinador, tendo em consideração os princípios das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e os guias aplicáveis aos medicamentos experimentais.

Art. 8º As especificações do produto e as instruções de fabricação podem ser alteradas durante o desenvolvimento, mas o controle total e a rastreabilidade das mudanças deverão ser mantidos.

Seção II

Pessoal

Art. 9º Todo o pessoal envolvido com medicamentos experimentais deve estar adequadamente treinado nos requisitos específicos para estes tipos de produtos.

Parágrafo único. Mesmo nos casos em que o número de funcionários envolvidos é pequeno, deve haver, para cada lote, pessoa distinta para as atividades de produção e controle de qualidade.

Art. 10. O Responsável Técnico deve assegurar que existam sistemas que atendam aos requisitos das boas práticas de fabricação e que tenham amplo conhecimento do processo de desenvolvimento farmacêutico e de ensaios clínicos.

Seção III

Instalações e equipamentos

Art. 11. Os cuidados relativos ao risco de contaminação cruzada devem ser reforçados na fabricação de medicamentos experimentais, uma vez que a toxicidade, a potência e o potencial de sensibilização podem não ser totalmente conhecidos durante a etapa de desenvolvimento.

Parágrafo único. O projeto dos equipamentos e instalações, métodos de inspeção/teste e limites de aceitação a serem usados após a limpeza devem refletir a natureza dos riscos de que trata o caput deste artigo.

Art. 12. As Boas Práticas de Fabricação de medicamentos experimentais devem levar em consideração a utilização de produção em campanha, quando apropriado.

Art. 13. A escolha do solvente da limpeza deve ser baseada na solubilidade do medicamento experimental.

Seção IV

Documentação

Subseção I

Especificações e instruções

Art. 14. Especificações para matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários, produtos a granel e produtos acabados; fórmula mestra e instruções de processamento e embalagem devem ser as mais completas possíveis de acordo com as informações disponíveis na etapa de desenvolvimento.

§ 1º As informações mencionadas no caput deste artigo devem ser periodicamente reavaliadas durante o desenvolvimento e atualizadas conforme necessário.

§ 2º Cada nova versão deve levar em consideração os dados mais recentes, a tecnologia atual usada, os requisitos regulatórios e farmacopeicos e deve permitir a rastreabilidade ao documento anterior.

§ 3º Quaisquer alterações devem ser realizadas de acordo com um procedimento escrito, que deve abordar quaisquer implicações para a qualidade do produto, como estabilidade e bioequivalência.

§ 4º Os racionais das alterações devem ser registrados e as consequências de uma mudança na qualidade do produto e em quaisquer ensaios clínicos em andamento devem ser investigadas e documentadas.

Subseção II

Ordens

Art. 15. A ordem deve solicitar a produção e/ou a embalagem de um determinado número de unidades e/ou sua remessa e serem emitidas pelo patrocinador, ou em nome dele.

Art. 16. A ordem deve ser em formato escrito, embora possa ser transmitida eletronicamente, sendo precisa o suficiente para evitar qualquer ambiguidade.

Art. 17. A ordem deve ser formalmente autorizada.

Art. 18. A ordem deve fazer referência ao arquivo de especificação do produto e ao dossiê do medicamento experimental.

Subseção III

Arquivos de especificações do produto

Art. 19. O arquivo de especificações do produto deve ser continuamente atualizado à medida que o desenvolvimento do produto prossegue, garantindo a rastreabilidade adequada às versões anteriores.

Art. 20. O arquivo de especificações do produto deve incluir, no mínimo, os seguintes documentos, ou a eles se referir:

I - especificações e métodos analíticos para materiais de partida, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e acabados;

II - métodos de fabricação;

III - controle em processo e métodos;

IV - cópia do rótulo aprovado;

V - protocolos dos ensaios clínicos e códigos de randomização relevantes, conforme apropriado;

VI - acordos técnicos de qualidade relevantes com contratados, quando aplicável;

VII - dados de estabilidade; e

VIII - condições de armazenamento e transporte.

Parágrafo único. A listagem de que tratam os incisos do caput deste artigo não pretende ser exclusiva ou exaustiva, e o conteúdo do arquivo de especificações do produto pode variar dependendo do produto e do estágio de desenvolvimento.

Art. 21. As informações do arquivo de especificações do produto devem formar a base para a avaliação da adequabilidade de um medicamento experimental com vistas a sua certificação e liberação e, portanto, devem estar acessíveis à Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. Quando diferentes etapas de fabricação forem realizadas em diferentes locais sob a responsabilidade de diferentes Responsáveis Técnicos, é aceitável que se mantenham arquivos separados com informações limitadas àquelas de relevância para as atividades dos respectivos locais.

Subseção IV

Fórmulas mestras e instruções de fabricação

Art. 22. Para cada operação de fabricação ou fornecimento, deve haver instruções e registros escritos, claros e adequados.

Parágrafo único. Quando uma operação não for repetitiva, pode não ser necessário elaborar fórmulas mestras e instruções de fabricação.

Art. 23. A coletânea de registros desta fase deve ser utilizada como referência na preparação da versão final dos documentos a serem usados na rotina de fabricação, uma vez concedido o registro sanitário.

Subseção V

Instruções de embalagem

Art. 24. Medicamentos experimentais são normalmente embalados individualmente para cada participante do ensaio clínico incluído no estudo.

Art. 25. O número de unidades a serem embaladas deve ser especificado antes do início das operações de embalagem, incluindo as unidades necessárias para realizar o controle de qualidade e amostras de retenção a serem mantidas.

Art. 26. Devem ser realizadas reconciliações para garantir que a quantidade correta de cada produto requerido tenha sido contabilizada em cada estágio do processamento.

Subseção VI

Registros de fabricação, embalagem e teste

Art. 27. Os registros de lote devem ter um detalhamento suficiente para propiciar que a sequência das operações executadas seja determinada com precisão.

Parágrafo único. Os registros de que trata o caput deste artigo devem conter quaisquer observações relevantes que justifiquem os procedimentos utilizados e quaisquer alterações feitas, bem como o aprimoramento do conhecimento do produto e o desenvolvimento das operações de fabricação.

Art. 28. Os registros de produção em lote devem ser mantidos pelo período requerido pelas boas práticas de fabricação de medicamentos vigentes.

Seção V

Fabricação

Subseção I

Materiais de embalagem

Art. 29. As especificações e os controles de qualidade aplicados devem incluir medidas para proteger contra a quebra não intencional do modelo de estudo cego, devido a mudanças na aparência entre diferentes lotes do material de embalagem.

Parágrafo único. As medidas de proteção contra quebra não intencional do cegamento devem constar no arquivo de especificações do produto.

Subseção II

Operações de fabricação

Art. 30. Durante o desenvolvimento, os parâmetros críticos devem ser identificados e controles em processo devem primariamente ser usados para regular o processo.

§ 1º Os controles em processo e os parâmetros provisórios podem ser deduzidos de experiências anteriores, incluindo aquelas adquiridas durante os estágios anteriores do desenvolvimento.

§ 2º As informações devem ser continuamente trabalhadas pela equipe responsável à medida que se ganha experiência com a fabricação.

§ 3º Os parâmetros e controles em processo identificados devem ser justificados de acordo com o conhecimento disponível em cada tempo.

Art. 31. Os processos de fabricação de medicamentos experimentais não devem ser validados na extensão requerida para os demais medicamentos, entretanto, instalações e equipamentos utilizados devem estar qualificados.

§ 1º No caso de medicamentos estéreis, o processo de esterilização deve estar validado de acordo com o padrão requerido para os demais medicamentos.

§ 2º Os processos destinados à remoção ou inativação viral ou remoção de outras impurezas de origem biológica devem estar validados de acordo com o padrão requerido aos demais medicamentos.

Art. 32. Os testes de simulação do processo asséptico devem considerar o tamanho máximo do lote de medicamento experimental como o número de unidades a serem envasadas na simulação.

§ 1º Quando possível um número maior de unidades deve ser envasado para o aumento do nível de confiança do processo.

§ 2º As etapas manuais de processamento asséptico devem ser abordadas nos estudos de simulação do processo asséptico.

Subseção III

Princípios aplicáveis ao produto comparador

Art. 33. Se o produto comparador for modificado, dados como estabilidade, perfil de dissolução comparativo e biodisponibilidade devem ser disponibilizados para demonstrar que as mudanças não alteraram significativamente as características originais de qualidade do produto.

Art. 34. O prazo de validade indicado para o produto comparador em sua embalagem original pode não ser aplicável ao produto que foi reembalado em um recipiente diferente, que pode não oferecer proteção equivalente, ou ser compatível com o produto.

§ 1º Uma data limite de uso adequada, tendo em consideração a natureza do produto, as características do recipiente e as condições de armazenamento a que podem estar sujeitos, deve ser determinada pelo patrocinador ou em seu nome.

§ 2º A data limite de uso deve ser justificada e não deve ser posterior à data de validade da embalagem original.

§ 3º Deve haver compatibilidade entre a data limite de uso e a duração do ensaio clínico.

Subseção IV

Mascaramento dos produtos em estudo

Art. 35. Quando os estudos forem do tipo cego, sistemas devem ser implantados para garantir que o mascaramento seja atingido e mantido, ao passo em que se permite a identificação dos produtos mascarados quando necessário, incluindo seus números de lote originais.

Parágrafo único. A identificação rápida do produto também deve ser possível em uma emergência.

Subseção V

Códigos de randomização

Art. 36. Os procedimentos devem descrever a geração, a segurança, a distribuição, o manuseio e a retenção de qualquer código de randomização usado para embalar medicamentos experimentais e os mecanismos para quebra deste código.

Art. 37. Registros apropriados devem ser mantidos.

Subseção VI

Embalagem

Art. 38. Quando necessário, é permitido durante a embalagem dos medicamentos experimentais o manuseio de diferentes produtos na mesma linha de embalagem ao mesmo tempo.

Parágrafo único. O risco de mistura de produtos deve ser minimizado usando-se de pessoal treinado, procedimentos apropriados e/ou equipamentos especializados.

Art. 39. As precauções contra erros de rotulagem, como a reconciliação de rótulos, a liberação de linha, as verificações de controle em processo devem ser realizadas por pessoal devidamente treinado e devem ser intensificadas, considerando que os procedimentos de embalagem e rotulagem de medicamentos experimentais, em geral, são mais complexos e mais susceptíveis a erros.

Art. 40. A embalagem deve garantir que o medicamento experimental permaneça em boas condições durante o transporte e o armazenamento em destinos intermediários.

Art. 41. Mecanismos para a identificação de tentativas de abertura ou violação da embalagem exterior durante o transporte devem estar disponíveis e constar no arquivo de especificações do produto.

Subseção VII

Rotulagem

Art. 42. As seguintes informações devem ser incluídas nos rótulos, a menos que sua ausência possa ser justificada - por exemplo, o uso de um sistema de randomização eletrônica centralizado:

I - nome, endereço e número de telefone do patrocinador, Organização Representativa de Pesquisa Clínica contratada ou investigador (o principal contato para informações sobre o produto, ensaio clínico e emergências);

II - apresentação, via de administração, quantidade de unidades e, no caso de ensaios abertos, o nome/identificador e a concentração/potência;

III - lote e/ou número de código para identificar o conteúdo e a operação de embalagem;

IV - código de referência de teste que permita a identificação do ensaio, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar;

V - número de identificação do participante do ensaio clínico no estudo/número de tratamento e, sempre que for pertinente, o número da visita;

VI - nome do investigador, se não estiver incluído nas informações dos incisos I ou IV do caput deste artigo;



VII - instruções de uso, as quais podem fazer referência a uma bula ou outro documento explicativo destinado ao participante do ensaio ou à pessoa que administra o produto;

VIII - "Apenas para uso em ensaio clínicos" ou texto similar;

IX - condições de armazenamento;

X - período de uso (data limite de uso, data de validade ou data de reteste, conforme aplicável), considerando, minimamente, no formato mês/ano, e de uma forma que evite qualquer ambiguidade; e

XI - "Manter fora do alcance das crianças", exceto quando o produto for para uso em ensaios em que o produto não é levado para casa pelos participantes do ensaio clínico.

§ 1º As informações elencadas nos incisos do caput deste artigo devem constar na embalagem primária e na embalagem secundária, exceto nos casos previstos nos artigos 43 e 44 desta Instrução Normativa.

§ 2º As informações devem estar no idioma do país onde ocorre o ensaio clínico, no entanto outros idiomas podem ser incluídos.

§ 3º O endereço e número de telefone do contato principal para informações sobre o produto, ensaio clínico e para a quebra do cegamento de emergência não precisam aparecer no rótulo quando o participante do ensaio clínico tiver recebido uma bula ou cartão que forneça estes detalhes, e tiver sido instruído a manter este contato em sua posse em todos os momentos.

Art. 43. Quando o medicamento for fornecido ao participante do ensaio clínico ou à pessoa que o administra dentro de uma embalagem primária, juntamente com a embalagem secundária, sendo a proposta de que permaneçam juntas, e, a embalagem secundária contiver os dados listados no art. 42 desta Instrução Normativa, as seguintes informações devem ser incluídas na identificação da embalagem primária:

I - nome do patrocinador, organização da pesquisa contratada ou investigador;

II - apresentação, via de administração, posologia e, no caso de ensaios abertos, nome/identificador e concentração/potência;

III - lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;

IV - código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e

V - número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.

Parágrafo único. A descrição da via de administração de que trata o inciso II do caput deste artigo pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.

Art. 44. Se a embalagem primária for um blíster ou unidades pequenas, tais como ampolas, nas quais as informações exigidas no art. 42 desta Instrução Normativa não possam ser expostas, deve ser fornecida uma embalagem exterior que apresente um rótulo com essas informações, contudo, o recipiente primário deve conter os seguintes itens:

I - nome do patrocinador, organização da pesquisa contratada ou investigador;

II - via de administração, quantidade de unidades de dosagem e, no caso de ensaios abertos, nome/identificador e concentração/potência;

III - lote e/ou número de código para identificação do conteúdo e operação de embalagem;

IV - código de referência do ensaio que permita a identificação do estudo, do local, do investigador e do patrocinador, caso não seja fornecido em outro lugar; e

V - número de identificação da pessoa em estudo/número do tratamento e, quando for o caso, o número de visita.

Parágrafo único. A descrição da via de administração de que trata o inciso II do caput deste artigo pode ser excluída para formas farmacêuticas sólidas orais.

Art. 45. Símbolos ou pictogramas podem ser utilizados para esclarecer certas informações de rotulagem.

Art. 46. Informações adicionais, avisos ou instruções de manuseio podem ser exibidos.

Art. 47. Se for necessário alterar a data de validade, deve ser afixado um rótulo adicional ao medicamento experimental.

§ 1º O rótulo adicional deve indicar a nova data de validade e repetir o número do lote.

§ 2º O rótulo adicional pode ser sobreposto à data de validade antiga, mas não pode ser sobreposto ao número do lote original por razões de controle de qualidade.

§ 3º A operação de que trata o caput deste artigo deve ser realizada em um local de fabricação devidamente autorizado.

§ 4º Excepcionalmente, desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada em local autorizado pelo patrocinador do ensaio clínico, por farmacêutico ou outro profissional de saúde autorizado.

§ 5º Desde que devidamente justificado, a operação pode ser realizada no local da pesquisa sob a supervisão do farmacêutico do centro de ensaios clínicos, ou outro profissional de saúde, de acordo com os regulamentos nacionais, ou quando não for possível, pelo(s) monitor(es) de ensaios clínicos, que devem ser adequadamente treinados.

§ 6º A operação deve ser realizada de acordo com os princípios de BPF, procedimentos operacionais padrão e específicos e sob contrato, se aplicável, e deve ser verificada por uma segunda pessoa.

§ 7º A rotulagem adicional deve ser documentada adequadamente na documentação do ensaio e nos registros do lote.

Seção VI

Controle de qualidade

Art. 48. No caso de medicamentos experimentais, os controles analíticos são de maior importância pelo fato dos processos de fabricação não estarem totalmente padronizados ou validados.

Art. 49. O controle de qualidade deve ser executado de acordo com o arquivo de especificações do produto em conformidade com as informações requeridas.

Art. 50. A verificação da eficácia da descaracterização do produto para uso em estudos cego deve ser realizada e registrada como parte do controle de qualidade.

Art. 51. Para produtos totalmente embalados, as amostras de referência e de retenção são consideradas intercambiáveis.

Art. 52. As amostras de referência e de retenção do medicamento experimental, incluindo produtos descaracterizados, devem ser mantidas durante, pelo menos, dois anos após a conclusão ou descontinuação formal do último ensaio clínico em que o lote foi utilizado, conforme o período mais longo.

Art. 53. Deve-se levar em consideração a manutenção de amostras de retenção até que o relatório clínico tenha sido preparado para permitir a confirmação da identidade do produto no caso de, e como parte, uma investigação de resultados inconsistentes do estudo.

Parágrafo único. Deve ser considerada a possibilidade de armazenamento das amostras citadas até a elaboração dos relatórios dos ensaios clínicos, para que seja possível acessá-las em caso de investigação motivada pelas conclusões do relatório.

Art. 54. O local de armazenamento de amostras de referência e retenção deve ser definido em acordo técnico de qualidade entre o patrocinador e o(s) fabricante(s), e deve permitir o acesso oportuno pelas autoridades sanitárias.

Art. 55. A amostra de referência deve ser de tamanho suficiente para permitir a realização de pelo menos dois controles analíticos completos do lote, em ocasiões distintas, em conformidade com o DDCM apresentado para autorização de realização do ensaio clínico.

Art. 56. No caso de amostras de retenção, é aceitável armazenar informações relacionadas à embalagem final como registros escritos ou eletrônicos, se tais registros fornecerem informações suficientes.

Parágrafo único. No caso de registro eletrônicos, o sistema deve ser validado.

Seção VII

Liberação de lotes

Art. 57. A liberação de medicamentos experimentais não deve ocorrer até que a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica tenha certificado que os requisitos relevantes foram cumpridos.

Art. 58. A avaliação de cada lote para fins de certificação de sua liberação pode incluir, conforme o caso:

I - registros de lote, incluindo relatórios de controle, relatórios de controle em processo e relatórios de liberação demonstrando conformidade com o arquivo de especificação do produto, a ordem, o protocolo e o código randomização, devendo incluir todos os desvios ou mudanças planejadas, bem como quaisquer verificações ou testes adicionais, e devendo ser preenchidos e endossados pela equipe autorizada a fazê-lo de acordo com o sistema de qualidade;

II - condições de produção;

III - status de validação das instalações, processos e métodos;

IV - verificação das unidades embaladas;

V - quando pertinente, os resultados de quaisquer análises ou testes realizados após a importação;

VI - relatórios de estabilidade;

VII - fonte e verificação das condições de armazenamento e transporte;

VIII - relatórios de auditoria referentes ao sistema de qualidade do fabricante;

IX - documentos atestando que o fabricante está autorizado a fabricar medicamentos experimentais ou comparadores para exportação pelas autoridades competentes do país de exportação;

X - quando relevante, requisitos regulatórios para registro, normas das BPF aplicáveis e qualquer verificação oficial da conformidade com as BPF; e

XI - todos os outros fatores dos quais a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica está ciente que sejam relevantes para a qualidade do lote.

Parágrafo único. A relevância dos elementos supramencionados é afetada pelo país de origem do produto, pelo fabricante e pelo status de comercialização do produto e pela sua fase de desenvolvimento.

Art. 59. O patrocinador deve assegurar que os elementos levados em consideração pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica ao certificar o lote sejam consistentes com as informações necessárias.

Art. 60. Quando os medicamentos experimentais forem fabricados e embalados em locais diferentes, sob a supervisão de diferentes Responsáveis Técnicos, devem ser revistos na certificação os parâmetros recomendados que sejam aplicáveis a cada um.

Art. 61. Quando permitida, de acordo com as regulamentações locais, a realização da embalagem ou rotulagem no local onde será conduzido o ensaio clínico, ou sob a supervisão de um farmacêutico, ou outro profissional de saúde habilitado pelos regulamentos locais, não requer a certificação do Responsável Técnico.

Parágrafo único. No caso descrito no caput deste artigo, o patrocinador é responsável por assegurar que a atividade seja adequadamente documentada e realizada de acordo com os princípios das BPF e deve procurar a orientação do Responsável Técnico a este respeito.

Seção VIII

Expedição

Art. 62. Medicamentos experimentais devem permanecer sob o controle do patrocinador até o término das etapas abaixo:

I - certificação pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica; e

II - liberação após o cumprimento dos requisitos relevantes.

Parágrafo único. Ambas as etapas devem ser registradas e mantidas nos arquivos relevantes pelo patrocinador ou em nome deste.

Art. 63. O patrocinador deve assegurar que os detalhes estabelecidos no Dossiê de Desenvolvimento Clínico do Medicamento e considerados pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica sejam consistentes com o que é aceito de acordo com o andamento do estudo pelas autoridades competentes.

Parágrafo único. Arranjos adequados para atender a este requisito devem ser estabelecidos por meio de um processo de controle de mudanças para o Arquivo de Especificações do Produto e definido em um Acordo Técnico entre a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica e o patrocinador.

Art. 64. A expedição de medicamentos experimentais deve ser conduzida de acordo com as instruções dadas por, ou em nome do, patrocinador na ordem de expedição.

Art. 65. Devem ser disponibilizadas disposições de descodificação para o pessoal responsável antes de os medicamentos experimentais serem transportados para o local onde será conduzido o ensaio clínico.

Art. 66. Um inventário detalhado das remessas feitas pelo fabricante ou importador deve ser mantido.

Parágrafo único. O inventário de que trata o caput deste artigo deve mencionar, particularmente, a identificação dos destinatários.

Art. 67. As transferências de medicamentos experimentais de um local de ensaio para outro devem permanecer como exceção.

§ 1º As transferências de que trata o caput deste artigo devem ser cobertas por procedimentos operacionais padrão.

§ 2º O histórico do produto fora do controle do fabricante, tais como os registros das condições de conservação e monitoramento, deve ser revisado como parte da avaliação da adequação do produto para transferência, e o parecer da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica deve ser consultado.

§ 3º Quando aplicável, o produto pode ter que ser devolvido ao fabricante, ou a outro fabricante autorizado para nova rotulagem e certificação pela Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica.

§ 4º Os registros devem ser mantidos e a rastreabilidade total deve ser garantida.

Seção IX

Reclamações

Art. 68. As conclusões de qualquer investigação realizada em relação a uma reclamação que possa surgir da qualidade do produto devem ser discutidas entre o fabricante ou importador e o patrocinador, se diferentes.

Art. 69. A investigação deve envolver a Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica e os responsáveis pelo ensaio clínico relacionado, a fim de avaliar qualquer impacto potencial no ensaio, no desenvolvimento do produto e nos participantes do ensaio clínico.

Seção X

Recolhimento

Art. 70. Os procedimentos para recolher medicamentos experimentais e documentar o recolhimento devem ser acordados pelo patrocinador, em colaboração com o fabricante ou importador, quando diferentes.

Parágrafo único. O investigador e o monitor precisam entender as respectivas obrigações quanto ao procedimento de recolhimento.

Art. 71. O patrocinador deve assegurar que o fornecedor de qualquer comparador ou outro medicamento a ser usado em um ensaio clínico tenha um sistema para comunicar ao patrocinador em caso da necessidade de recolhimento de qualquer medicamento fornecido.

Seção XI

Devoluções

Art. 72. Os medicamentos experimentais devem ser devolvidos nas condições acordadas e definidas pelo patrocinador, especificadas em procedimentos escritos aprovados.

Art. 73. Os medicamentos experimentais devolvidos devem ser claramente identificados e armazenados em local dedicado e devidamente controlado.

Art. 74. Os registros de inventário dos medicamentos devolvidos devem ser mantidos.



Seção XII

Destruição

Art. 75. O patrocinador é responsável pela destruição de medicamentos experimentais não utilizados e/ou devolvidos.

Parágrafo único. Os medicamentos experimentais não devem ser destruídos sem autorização prévia por escrito do patrocinador.

Art. 76. As quantidades de medicamentos experimentais entregues, usadas e devolvidas do produto devem ser registradas, reconciliadas e verificadas pelo patrocinador ou seu representante para cada local de ensaio e para cada período de ensaio.

Art. 77. A destruição de medicamentos experimentais não utilizados deve ser realizada para um determinado local de ensaio ou para um determinado período do ensaio, apenas após quaisquer discrepâncias terem sido investigadas e explicadas satisfatoriamente e a reconciliação ter sido aceita.

Art. 78. O registro das operações de destruição deve ser realizado de maneira que todas as operações possam ser contabilizadas.

Parágrafo único. Os registros devem ser mantidos pelo patrocinador.

Art. 79. Quando ocorrer a destruição de medicamentos experimentais, deve ser fornecido ao patrocinador um certificado datado ou um recibo de destruição.

Parágrafo único. Os documentos de que trata o caput deste artigo devem identificar claramente, ou permitir a rastreabilidade dos lotes e/ou números de pacientes envolvidos e as quantidades reais destruídas.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 80. 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. 81. Fica revogada a Instrução Normativa-IN nº 45, de 21 de agosto de 2019.

Art. 82. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 2 de maio de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

INSTRUÇÃO NORMATIVA IN Nº 137, DE 30 DE MARÇO DE 2022

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

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em Reunião Extraordinária - RExtra nº 6, realizada em 30 de março de 2022, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

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

Seção II

Abrangência

Art. 2º Esta Instrução Normativa se aplica às empresas que realizam as operações envolvidas na fabricação de medicamentos hemoderivados.

Parágrafo único. Incluem-se no escopo mencionado no caput deste artigo:

I - os materiais de partida, tal como o plasma, utilizados na fabricação dos medicamentos hemoderivados; e

II - os derivados estáveis do plasma humano, tal como a albumina, incorporados em outras categorias de produtos, tais como os dispositivos médicos.

Art. 3º Esta Instrução Normativa dispõe diretrizes para a importação de materiais de partida utilizados na fabricação de hemoderivados.

Art. 4º Esta Instrução Normativa não se aplica aos hemocomponentes destinados a uso transfusional.

Seção III

Definições

Art. 5º Para efeito desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I - arquivo mestre do plasma/plasma master file (PMF): documento independente, separado do dossiê de registro, que fornece todas as informações relevantes e detalhadas sobre as características do plasma humano total utilizado como material de partida e/ou matéria-prima para a fabricação de frações intermediárias, constituintes dos excipientes e substâncias ativas que fazem parte do plasma, medicamentos derivados ou dispositivos médicos;

II - fracionamento e planta de fracionamento: processo de fabricação em uma planta (planta de fracionamento), durante o qual os componentes do plasma são separados/purificados por vários métodos físicos e químicos, tais como, precipitação e cromatografia;

III - hemocomponente: constituinte terapêutico do sangue (hemácias, leucócitos, plaquetas e plasma), exceto células progenitoras hematopoiéticas, que pode ser preparado por vários métodos, utilizando a metodologia convencional dos serviços de hemoterapia (por exemplo, centrifugação, filtração, congelamento);

IV - hemoderivados: medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos preparados com base em hemocomponentes, por meio de um processo de fracionamento industrial realizado por estabelecimentos públicos ou privados;

V - plasma para fracionamento: parte líquida do sangue humano remanescente após a separação dos elementos celulares do sangue coletado em um recipiente (bolsa ou garrafa), contendo um anticoagulante, ou separado por filtração contínua ou centrifugação de sangue anticoagulado em um procedimento de aférese, destinando-se à fabricação de medicamentos derivados do plasma, em especial albumina, fatores de coagulação e imunoglobulinas de origem humana e especificados nas Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa;

VI - processamento: qualquer etapa na preparação do hemocomponente que é realizada entre a coleta do sangue e a extração de um hemocomponente - , bem como, as operações realizadas nos serviços de hemoterapia que são específicas ao plasma que será utilizado para fracionamento;

VII - produto sanguíneo: qualquer produto terapêutico derivado do sangue ou plasma humano;

VIII - programa de contrato para fracionamento: contrato de fracionamento em uma planta nacional de um fracionador/fabricante, usando matéria-prima de outros países e fabricando produtos não destinados ao seu mercado doméstico;

IX - sangue: sangue total coletado de um único doador (humano) e processado para transfusão ou para fabricação posterior; e

X - serviço de hemoterapia: qualquer estrutura ou serviço que seja responsável por qualquer aspecto da coleta e testagem de sangue humano e hemocomponentes, qualquer que seja sua finalidade pretendida, e seu correspondente processamento, armazenamento e distribuição quando destinados à transfusão.

CAPÍTULO II

DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 6º A presente Instrução Normativa define os requisitos específicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para as atividades de coleta, processamento, armazenamento e transporte de plasma humano utilizado para fracionamento e para a fabricação de hemoderivados.

Parágrafo único. Em princípio, as substâncias ativas utilizadas como material de partida para a produção de hemoderivados devem respeitar os princípios e diretrizes das BPF.

Art. 7º Os hemoderivados ou medicamentos derivados do sangue ou plasma humano devem cumprir as Diretrizes Gerais de Fabricação de Medicamentos, bem como com seu registro sanitário.

Art. 8º Os hemoderivados são considerados como produtos farmacêuticos biológicos e os materiais de partida incluem insumos biológicos, tais como células ou fluidos de origem humana.

Art. 9º Para os materiais de partida derivados do sangue humano e de plasma obtidos nacionalmente, os requisitos nacionais para os serviços de hemoterapia envolvidos na coleta, preparação e testagem devem ser obedecidos.

Art. 10. A coleta, a preparação e os testes devem ser realizadas de acordo com um sistema de qualidade apropriado e para os quais os padrões e especificações devem estar definidos.

Art. 11. Os requisitos nacionais e internacionais sobre rastreabilidade, reações adversas graves e notificações de eventos adversos sérios do doador ao receptor devem ser aplicados.

Art. 12. As monografias relevantes das farmacopeias adotadas devem ser observadas.

Art. 13. Os materiais de partida para a fabricação de hemoderivados importados de outros países e destinadas para uso ou distribuição dentro do país devem satisfazer às demais normativas vigentes.

§ 1º No caso de programas de contratos de fracionamento, os materiais de partida importados de outros países devem obedecer aos requisitos de qualidade e segurança nacionais ou equivalentes para os hemocomponentes.

§ 2º As atividades realizadas no país devem cumprir integralmente com as BPF.

§ 3º Deve-se dar atenção às normas e especificações nacionais relativas a um sistema de qualidade para os serviços de hemoterapia, aos requisitos de rastreabilidade e à notificação de reações, eventos e incidentes adversos graves, e ainda às diretrizes e recomendações pertinentes da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Art. 14. Os requisitos específicos para documentação e outras disposições relativas aos materiais de partida dos hemoderivados devem ser definidos no Arquivo Mestre do Plasma.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

Seção I

Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica

Art. 15. O gerenciamento da qualidade deve reger todas as etapas, desde a seleção dos doadores no serviço de hemoterapia até a entrega pelo fabricante do produto acabado.

Art. 16. A rastreabilidade de cada doação até a entrega do plasma à planta de fracionamento deve ser assegurada pelo serviço de hemoterapia, por meio de procedimentos precisos de identificação, manutenção de registros e um sistema de rotulagem apropriado de acordo com os requisitos da legislação nacional.

Parágrafo único. A rastreabilidade de que trata o caput deste artigo deve ser mantida durante toda a fabricação e distribuição dos produtos acabados pelo fabricante.

Art. 17. O sangue ou plasma utilizados como material de partida para a fabricação de hemoderivados deve ser coletado e processado pelos serviços de hemoterapia e testado em laboratórios que cumprem as diretrizes de sistemas de qualidade, em conformidade com a legislação nacional.

Art. 18. Os serviços de hemoterapia devem estar autorizados.

Art. 19. Caso o plasma seja importado de outros países, os fornecedores/serviços de hemoterapia devem ser qualificados e aprovados.

Parágrafo único. Os fornecedores/serviços de que trata o caput deste artigo devem constar nas especificações para matérias-primas conforme definido pela planta/fabricante de fracionamento e aceitos pela autoridade competente.

Art. 20. A qualificação do fornecedor, incluindo auditorias, deve ser realizada pela planta de fracionamento/fabricante do produto acabado em concordância com procedimentos aprovados.

§ 1º Os estabelecimentos responsáveis pelos testes laboratoriais dos materiais fornecidos também devem ser objeto de auditoria.

§ 2º A requalificação de fornecedores deve ser realizada em intervalos regulares, levando em consideração uma abordagem baseada em risco.

Art. 21. A planta de fracionamento/fabricante do produto acabado deve estabelecer acordo técnico de qualidade na forma de contrato escrito com os serviços de hemoterapia, os quais devem incluir, mas não se limitando a:

I - definição de funções e respectivas responsabilidades;

II - sistema de qualidade e requisitos de documentação;

III - critérios de seleção e teste;

IV - requisitos para a separação do sangue em hemocomponentes/plasma;

V - congelamento de plasma;

VI - armazenamento e transporte de plasma; e

VII - rastreabilidade e informação pós-doação/coleta, incluindo eventos adversos.

Art. 22. Os resultados dos testes de todas as unidades fornecidas pelo serviço de hemoterapia devem ser disponibilizados para a planta de fracionamento/fabricante do medicamento.

Art. 23. Qualquer etapa de fracionamento subcontratada pelo serviço de hemoterapia deve ser definida em acordo técnico de qualidade na forma de contrato escrito.

Art. 24. Um sistema formal de controle de mudanças deve estar implementado para planejar, avaliar e documentar todas as mudanças que possam afetar a qualidade, a segurança dos produtos ou a rastreabilidade.

§ 1º O impacto potencial das mudanças propostas deve ser avaliado pelo sistema de que trata o caput deste artigo.

§ 2º A necessidade de testes e validação adicionais, especialmente para as etapas de inativação e remoção viral, deve ser determinada.

Art. 25. Deve ser implementada uma estratégia de segurança adequada para minimizar o risco de infecção por agentes infecciosos, incluindo os emergentes.

Parágrafo único. A estratégia de que trata o caput deste artigo deve envolver uma avaliação de risco que:

I - defina um tempo de quarentena interno antes de se processar o plasma, para que se possibilite a remoção das unidades de soroconversão;

II - considere todos os aspectos das etapas de redução viral e/ou testagem de agentes infecciosos ou substitutos; e

III - considere as capacidades de redução de vírus, o tamanho do pool e outros aspectos relevantes dos processos de fabricação.

Seção II

Rastreabilidade e medidas pós coleta

Art. 26. Deve existir um sistema que permita rastrear cada doação, desde o doador e a doação, passando pelo serviço de hemoterapia até o lote do produto farmacêutico terminado e vice-versa.

Art. 27. As responsabilidades pela rastreabilidade do produto devem ser definidas sem falhas para as etapas descritas abaixo:

I - do doador e da doação no serviço de hemoterapia para a planta de fracionamento, sendo esta de responsabilidade do Responsável Técnico do serviço de hemoterapia; e

II - da planta de fracionamento ao fabricante do medicamento e a qualquer instalação secundária, seja fabricante de um medicamento ou de um dispositivo médico, sendo esta de responsabilidade da Pessoa Delegada pelo Sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica da planta produtora.

Art. 28. Os dados necessários para a rastreabilidade completa devem ser armazenados de acordo com a legislação nacional.

Art. 29. Os acordos técnicos de qualidade na forma de contratos escritos celebrados entre os serviços de hemoterapia (incluindo laboratórios analíticos) e a planta de fracionamento/fabricante devem assegurar que as medidas de rastreabilidade e pós-coleta cobrem toda a cadeia desde a coleta do plasma até todos os fabricantes responsáveis pela liberação dos produtos.

