



COORDENADORIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE



Vigilância
de

**Produtos e Serviços
de Interesse da Saúde**



Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA/SP)



Núcleo de Vigilância de Medicamentos (NVM/DVPSIS)



CIDADE DE
SÃO PAULO
SAÚDE

FEEDBACK SOBRE INSPEÇÕES DE BOAS PRÁTICA DE FABRICAÇÃO (BPF) NAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS E FISCALIZAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE DISTRIBUIÇÃO

TATIANA OLIVEIRA DA SILVA

OUTUBRO/2024



CIDADE DE
SÃO PAULO
SAÚDE

Mini Currículo

- ❑ Farmacêutica, graduada pela UNICAMP. Especialista em Vigilância Sanitária, Gestão em Saúde e Direito Sanitário pela FIOCRUZ e Especialista em Vigilância em Saúde Ambiental pela UFRJ.
- ❑ Possui 13 anos de experiência em Vigilância Sanitária, inspetora sênior em GMP para inspeções em indústrias farmacêuticas e insumos farmacêuticos ativos (IFAs), com experiência em inspeções internacionais de IFAs.
- ❑ Atualmente ocupo o cargo de Coordenadora no Núcleo de Vigilância de Medicamentos na Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA).
- ❑ Palestrante em eventos de Boas Práticas de Fabricação e Boas Práticas Regulatórias em entidades como *Parenteral Drug Association Brazil – PDA Chapter Brazil*, *International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE*, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – CRF/SP, Sindusfarma, Sociedade Brasileira de Contaminação – SBCC e União Farmacêutica de São Paulo – UNIFAR.
- ❑ Membro Fundador do capítulo *PDA Brazil*.
- ❑ Docente convidada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unicamp e do Instituto Racine.



CONSIDERAÇÕES INICIAIS

- O Núcleo de Vigilância de Medicamentos da DVPSIS dentre as suas atribuições, declara não estar submetido a qualquer tipo de conflito de interesse junto aos palestrantes do evento ou a qualquer outro colaborador, direto ou indireto, para o desenvolvimento deste material.
- As informações prestadas pelos palestrantes são de cunho técnico e os servidores do Sistema Municipal de Vigilância Sanitária da Cidade de São Paulo conforme estatuto do servidor municipal - Lei 8.989, de 29 de outubro de 1.979 e Decreto nº 56.130, de 26 de maio de 2015 - Institui, no âmbito do Poder Executivo, o Código de Conduta Funcional dos Agentes Públicos e da Alta Administração Municipal, não podem indicar durante as ações executadas prestadores de serviços aos estabelecimentos inspecionados, assim como prestação de consultorias para empresas do setor regulado.



1. COORDENADORIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE - COVISA

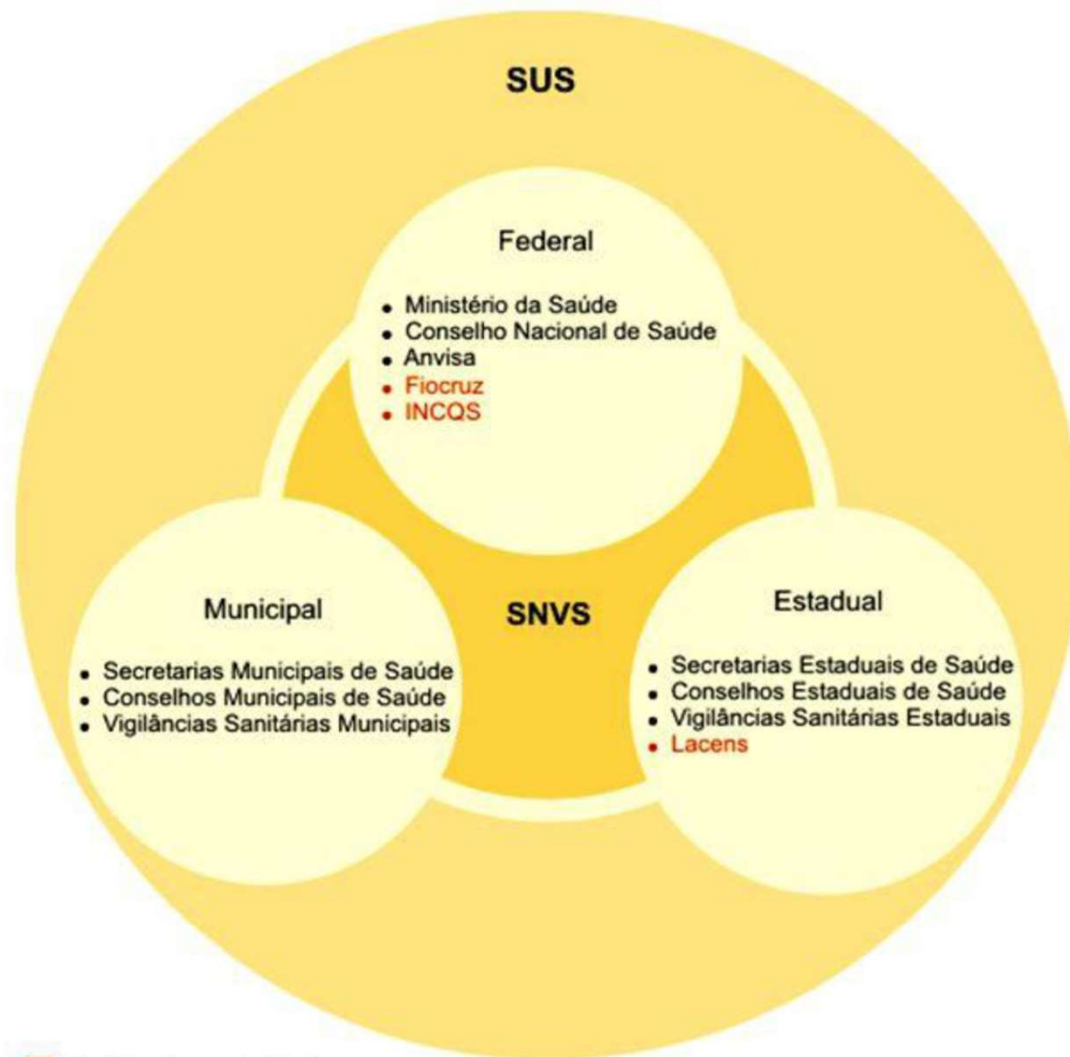


**CIDADE DE
SÃO PAULO**
SAÚDE

Princípios Organizacionais no SUS



Sistema Nacional de Vigilância Sanitária –SNVS



■ Órgãos de apoio técnico

SUS: Sistema Único de Saúde

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz

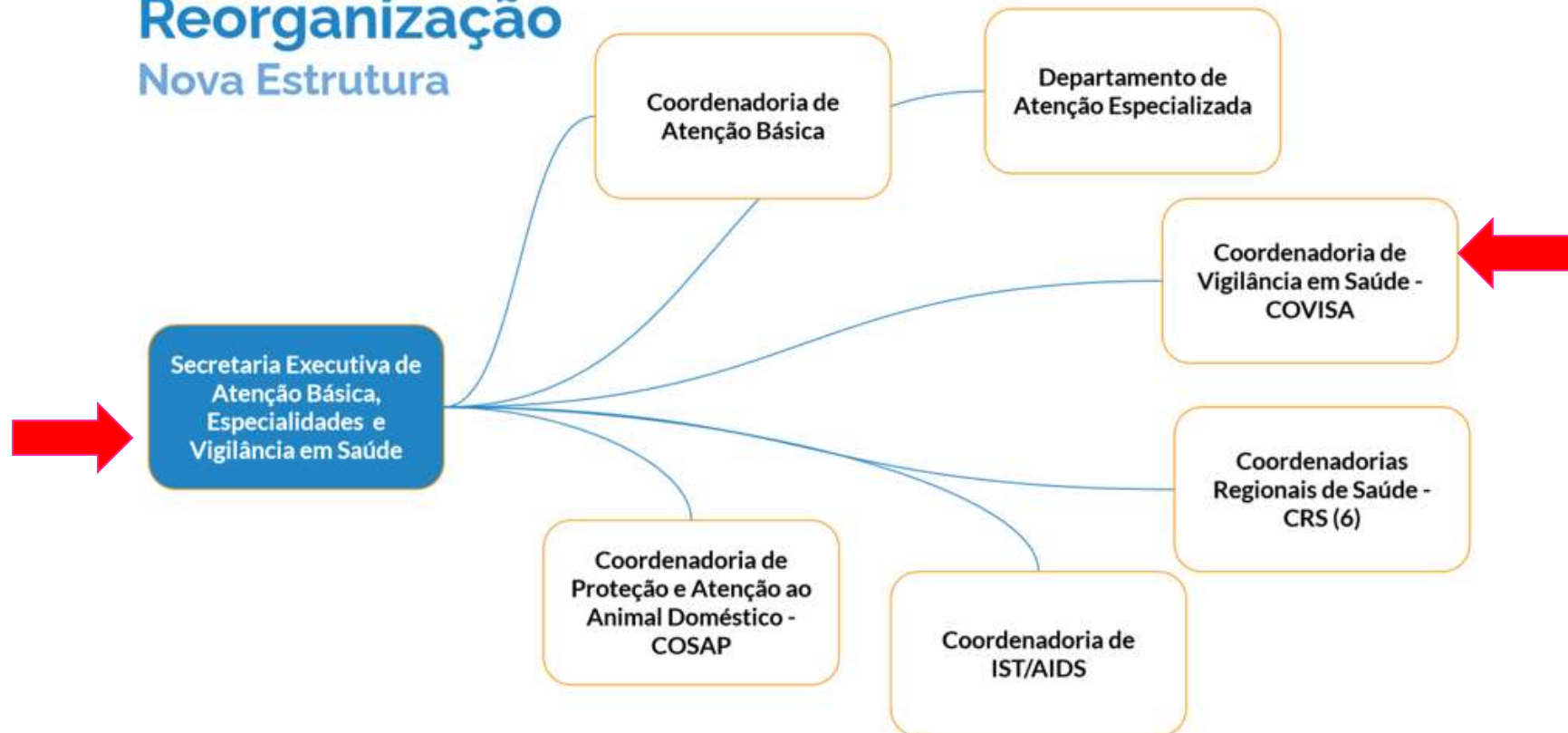
INCQS: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Lacens: Laboratórios Centrais de Saúde Pública

Estrutura

Secretaria Municipal de Saúde – SMS/PMSP

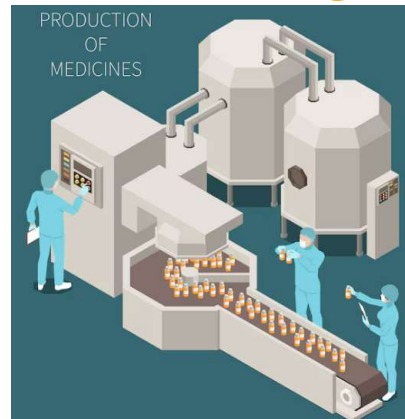
Reorganização Nova Estrutura



Núcleo de Vigilância de Medicamentos QUEM SOMOS? O QUE FAZEMOS?



Treinamentos



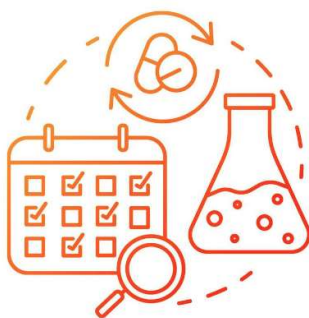
Inspeção em
Indústrias
Farmacêuticas e
Farmoquímicas

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA		IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE		Me
UF - NÚMERO:	B			Qualr
de	de	Paciente:		Doc
		Endereço:		
Assinatura do Emitente				
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		CARIMBO DO FORN		
Nome:				
Endereço:				

MAPAs e Balanços da
Portaria nº 344/98

NOTIVISA
Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

Verificação de Desvios da
Qualidade e Eventos
Adversos



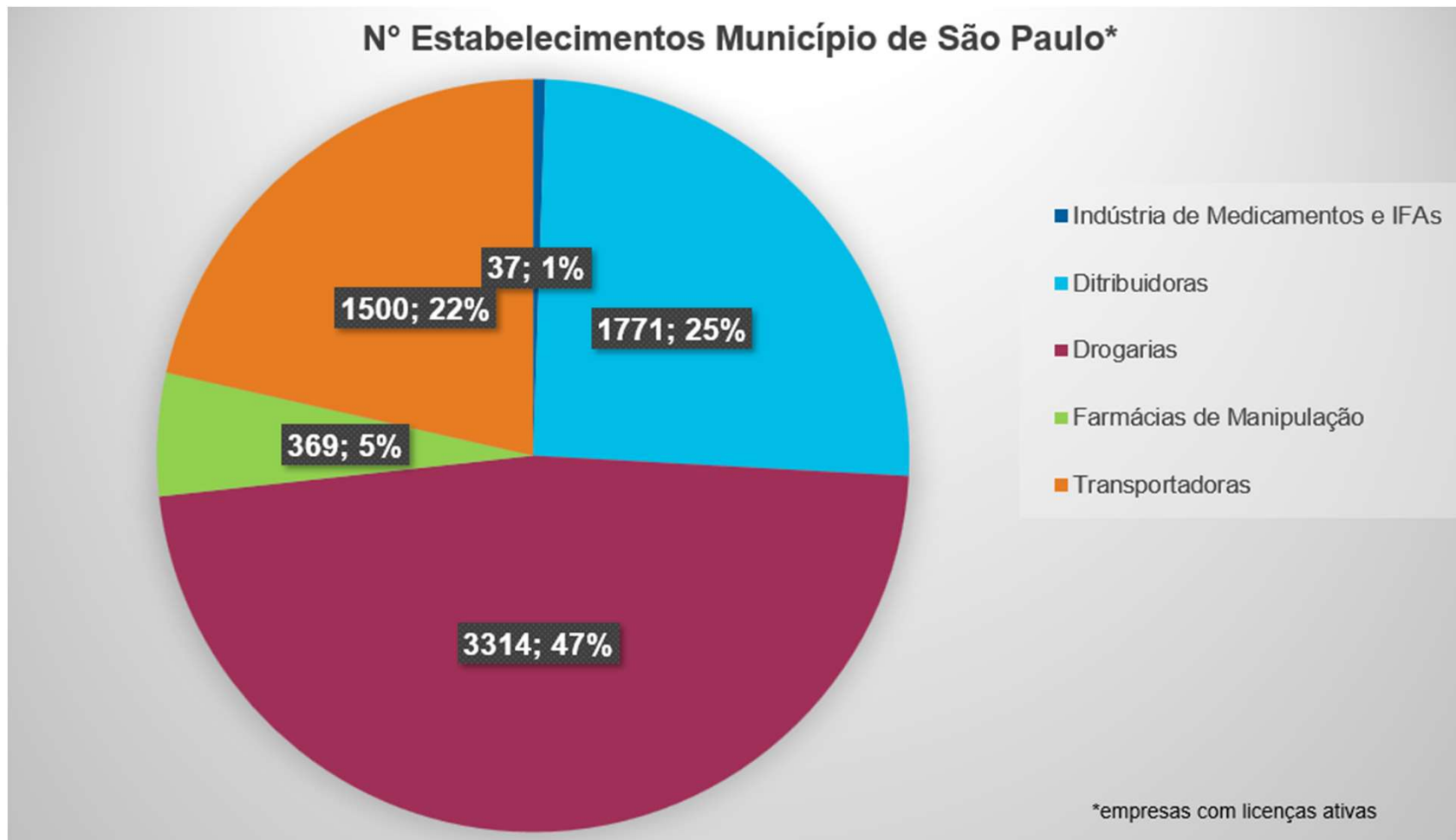
Compounding
pharmacy

Inspeção em Farmácias
de Manipulação de
Estéreis



Cadastro de
Dispensadores
de Talidomida

Panorama dos Estabelecimentos na cidade de SP



2. FUNDAMENTOS TÉCNICOS E REGULATÓRIOS



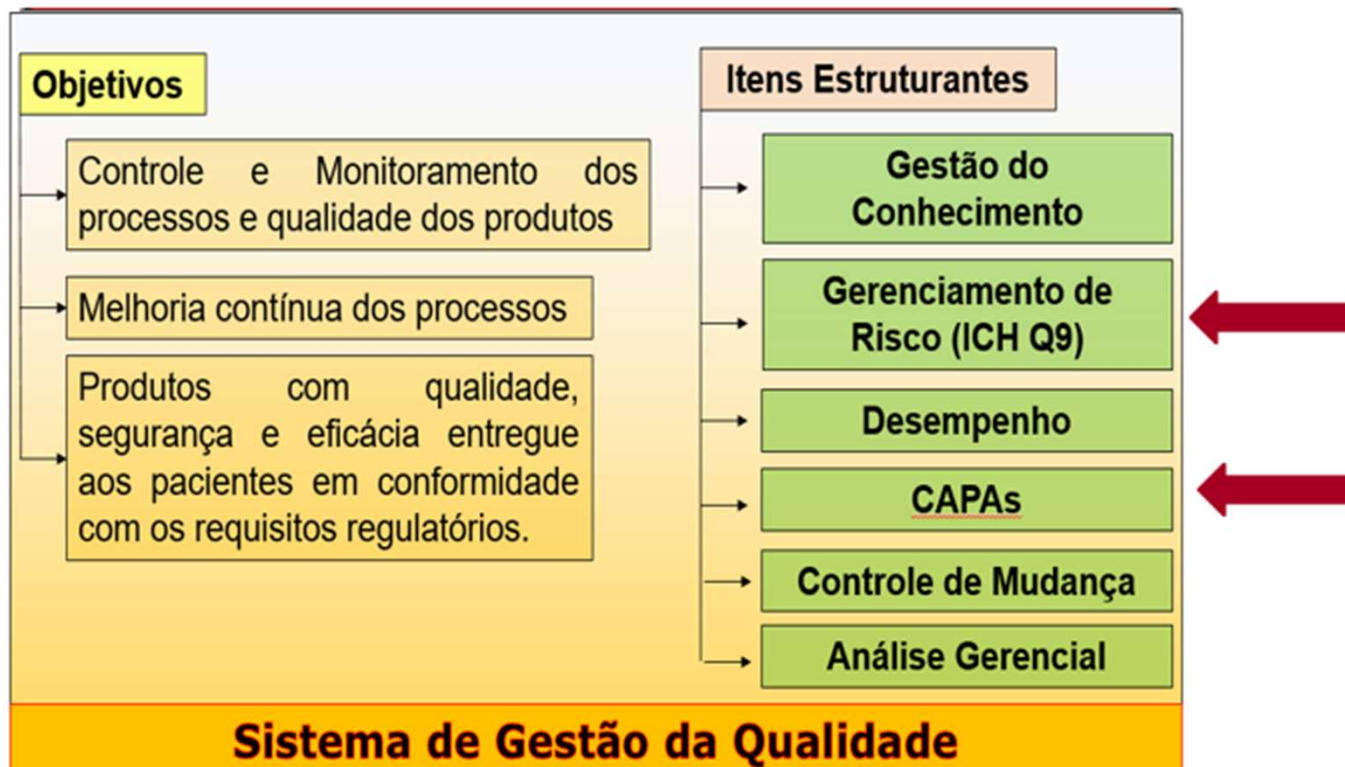
CIDADE DE
SÃO PAULO
SAÚDE

FUNDAMENTOS TÉCNICOS



FUNDAMENTOS TÉCNICOS

ICH Q10



FUNDAMENTOS TÉCNICOS

Regulação	Referência Internacional
RDC 658/2022 – Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos	Guia PIC/S de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos – Parte I
RDC 654/2022 – BPF de Insumos Farmacêuticos	Guia PIC/S de Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos – Parte II
IN 35/2019 – Medicamentos Estéreis	PIC/S Guia – Anexo 1
IN 127/2022 – Insumos e Medicamentos Biológicos	PIC/S Guia – Anexo 2
IN 128/2022 – Radiofármacos	PIC/S Guia – Anexo 3
IN 129/2022 – Gases Medicinais	PIC/S Guia – Anexo 6
IN 130/2022 – Medicamentos Fitoterápicos	PIC/S Guia – Anexo 7
IN 131/2022 – Amostragem de Matérias-Primas e Materiais de Embalagem	PIC/S Guia – Anexo 8
IN 132/2022 – Líquidos, Cremes e Pomadas	PIC/S Guia – Anexo 9
IN 133/2022 – Medicamentos <u>Aerossois Dosimetrados Pressurizados</u>	PIC/S Guia – Anexo 10
IN 134/2022 – Sistemas Computadorizados	PIC/S Guia – Anexo 11
IN 135/2022 – Radiações Ionizantes da Fabricação de Medicamentos	PIC/S Guia – Anexo 12
IN 136/2022 – Medicamentos Experimentais	PIC/S Guia – Anexo 13
IN 137/2022 – Medicamentos Hemoderivados	PIC/S Guia – Anexo 14
IN 138/2022 – Qualificação e Validação	PIC/S Guia – Anexo 15
RDC 636/2022 – Liberação Paramétrica	PIC/S Guia – Anexo 17
IN 139/2022 – Amostras de Referência e Retenção	PIC/S Guia – Anexo 19

FUNDAMENTOS TÉCNICOS

RDC 802/99*

- Os distribuidores devem garantir o transporte dos produtos farmacêuticos – conforme BPF e Controle + fabricante
- Os produtos farmacêuticos que necessitam de controle de T°C armazenamento – transportados em condições especiais

RDC 430/2020

- Detalhamento do que fazer para aplicar as BP Transporte
- Terceirização / subcontratação
- Termolábeis e Carga seca
- Aderência ao PIC/S

* Revogada

3. PRINCIPAIS APONTAMENTOS - DESVIOS

Não Conformidades - BPF

Todos os tipos de documentos não são definidos e cumpridos, em desacordo com artigo 117 da RDC 301/2019.

Evidência: Embora a empresa especifique no procedimento XX – Monitoramento microbiológico de ar ambiental e ar comprimido que a cada 12 meses uma avaliação de tendência deverá ser realizada para avaliação e determinação da flora local, tal avaliação não foi realizada nos anos de 2019, 2020 e 2021.

Não Conformidades - BPF

A revisão e as conclusões da validação não são relatadas e os resultados obtidos não são resumidos em relação aos critérios de aceitação, em desacordo com artigo 23 da IN 138/2022.

Verificado em inspeção que a empresa não possui Relatórios de Certificação dos Sistemas de Ar, em que compilem tanto os dados gerados por terceiros, testes realizados internamente (número de trocas de ar, diferencial de pressão, entre outros) e avaliação de partículas viáveis, a fim de confirmar a classificação das áreas.

Não Conformidades - BPF

Não está assegurado que os fluxos de ar não distribuem partículas a partir de fontes geradoras, como pessoas, operações ou máquinas, para áreas de maior risco ao produto, em desacordo com artigo 77 da IN 35/2019.

Foi verificado durante a inspeção intervenções em grau A em sentido contrário ao ar de primeira passagem

Não Conformidades - BPF

As ações corretivas e/ou ações preventivas (CAPAs) não são monitoradas e avaliada a eficácia dessas ações, de acordo com os princípios do Gerenciamento de Riscos da Qualidade, em desacordo com artigo 8º inciso XVII § 4º da RDC 658/2022.

Conforme verificado em inspeção em 05/2022 a empresa implementou ações para diminuir partículas em produtos, porém foram registrados novos desvios/ reclamações relacionadas a esse ponto em 20/10/2023 e 26/01/2024 (durante a investigação foram registradas 10 reclamações relacionadas ao mesmo desvio, no período de 12 meses), não sendo avaliada se a ação implementada foi realmente efetiva.

Não Conformidades - BPDAT

A empresa não mantém procedimentos escritos sobre a conservação e transporte, até a dispensação dos produtos manipulados que garantam a manutenção das suas especificações e integridade do produto.

Verificado que o POP.xxxx.02, o qual trata da montagem de maleta, revisão 3, emissão 05/2023 não contempla as instruções para montagem das maletas de transporte.

Não Conformidades - BPDAT

Embora o relatório xx/22 conclua que a área de separação junto à janela não tem impacto sobre os produtos, os procedimentos não orientam que os medicamentos não sejam separados ou armazenados junto à janela e, no momento da inspeção, esta bancada foi indicada como área de separação – a empresa não revisou o estudo de qualificação da área a fim de verificar se o processo estava adequado a seus processos e procedimentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Todos os entes da cadeia farmacêutica são corresponsáveis pela qualidade, segurança e eficácia do produto que é disponibilizado à população;
- Definição de rigor acima do preconizado na norma é uma decisão da empresa e este deve ser cumprido. Se a legislação fala que para envase de produtos com esterilização terminal a área pode ser grau C e a empresa decide classificar a área como B, os tipos e frequências de monitoramento ambiental devem ser seguidos;
- Desvios não podem ser definidos como pontuais antes de ser realizada uma avaliação de abrangência;
- Se o desvio voltou a ocorrer é porque a causa raiz definida não foi a correta ou os CAPAs não foram eficientes;
- A mitigação de riscos deve ocorrer a cada etapa do processo... não pode-se apoiar somente no processo de esterilização terminal

PONTOS DE ATENÇÃO

RDC 658/2022 - Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

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

I - aparência geral das embalagens;

II - se as embalagens estão completas;

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

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

V - funcionamento correto dos monitores de linha.

Art. 372. O art. 215 desta Resolução passa a vigorar em **7 de outubro de 2024**.

V - até 7 de outubro de 2024, devem ser realizadas as demais etapas de qualificação dos equipamentos necessários à operacionalização do art. 215 e seu início de operação na rotina.

PONTOS DE ATENÇÃO

RDC 677/2022 - Dispõe sobre avaliação de risco e controle de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) e medicamentos de uso humano.

Art. 14. As empresas devem se adequar e atender aos requisitos dispostos nesta Resolução, no prazo de:

I - até 1º de março de 2023, para avaliação de risco dos produtos classificados como risco "muito alto";

II - até 1º de junho de 2023, para avaliação de risco dos produtos classificados como risco "alto";

III - **até 2 de junho de 2025**, para avaliação de risco de todos os demais produtos do portfólio da empresa; e

IV - até 36 (trinta e seis) meses, a partir da conclusão da avaliação de risco, para realização dos testes confirmatórios e protocolo dos peticionamentos de alterações pós-registro necessários.

PONTOS DE ATENÇÃO

PE009-17 ANNEX 1 PIC/S MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

2.1 The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination. The following key areas should be considered: i. Facility, equipment and process should be appropriately designed, qualified and/or validated and where applicable, subjected to ongoing verification according to the relevant sections of the Good Manufacturing Practices (GMP) guide. The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barriers Systems (**RABS**), isolators, robotic systems, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to increase the protection of the product from potential extraneous sources of endotoxin/pyrogen, particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and the product.

PONTOS DE ATENÇÃO

PE009-17 ANNEX 1 PIC/S MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

WATER SYSTEMS

6.14 Alert level excursions should be documented and reviewed, and include an **investigation** to determine whether the excursion is a single (isolated) event or if results are indicative of an adverse trend or system deterioration. Each action limit excursion should be investigated to determine the probable root causes and any potential impact on the quality of products and manufacturing processes as a result of the use of the water.

PONTOS DE ATENÇÃO

Como a empresa está se preparando para a revisão da IN 35/2019?

Destaca-se que considerando que a ANVISA é membro parte do ICH e PIC/S não há “surpresas” em possíveis atualizações de normas!

COVISA/SP



Dúvidas?

Contato: covisamedicamentos@prefeitura.sp.gov.br



covisa
COORDENADORIA DE
VIGILÂNCIA EM SAÚDE



**CIDADE DE
SÃO PAULO**
SAÚDE

Obrigada!



**CIDADE DE
SÃO PAULO**