

2025/2091

27.10.2025

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2025/2091 DA COMISSÃO
de 17 de outubro de 2025
que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários em conformidade com o
Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho
(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 93.º, n.º 2,

Considerando o seguinte:

- (1) Em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6, os titulares de uma autorização de fabrico («fabricantes») são obrigados a cumprir boas práticas de fabrico. O cumprimento das boas práticas de fabrico é obrigatório para o fabrico de medicamentos veterinários na União, incluindo o fabrico de medicamentos veterinários destinados à exportação, bem como para a importação de medicamentos veterinários para a União.
- (2) A Comissão deve adotar boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários que sejam aplicáveis na União. Essas boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários aplicáveis na União devem continuar a estar alinhadas com as normas internacionais pertinentes.
- (3) O fabrico de certos tipos de medicamentos veterinários requer especial atenção. Devem aplicar-se requisitos adicionais ao fabrico de medicamentos veterinários esterilizados e ao fabrico assético. Os testes de esterilidade do produto final têm uma capacidade limitada para detetar contaminações. Em contrapartida, os dados obtidos através dos controlos durante o fabrico e da monitorização dos parâmetros de esterilização pertinentes podem fornecer informações de apoio mais precisas e relevantes para a garantia da esterilidade do produto. Por conseguinte, não deve ser possível demonstrar a esterilidade recorrendo, exclusivamente, a testes realizados no produto final.
- (4) Importa, além disso, aplicar requisitos adicionais ao fabrico de medicamentos veterinários biológicos e imunológicos, incluindo medidas de proteção dos trabalhadores e do ambiente, bem como requisitos específicos de qualidade e de rastreabilidade associados à utilização de materiais de origem biológica. Nos casos em que exista um processo contínuo, desde o aprovisionamento ou isolamento da substância ativa a partir de uma fonte biológica até ao fabrico do produto acabado (por exemplo, medicamentos veterinários constituídos por células, vacinas de vetor viral ou fagos), os requisitos de boas práticas de fabrico de substâncias ativas não são aplicáveis; nesses casos, são aplicáveis, a todo o processo de fabrico, os requisitos estabelecidos no presente regulamento. No entanto, o presente regulamento não deve ser aplicável ao fabrico de medicamentos veterinários imunológicos inativados fabricados a partir de agentes patogénicos e antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma unidade epidemiológica e utilizados no tratamento desse ou desses animais da mesma unidade epidemiológica ou no tratamento de um animal ou de animais de uma unidade com uma ligação epidemiológica confirmada.
- (5) O fabrico de medicamentos veterinários à base de plantas, de medicamentos veterinários destinados a serem incorporados em alimentos medicamentosos para animais, de medicamentos veterinários contra os ectoparasitas para aplicação externa, de líquidos, cremes e pomadas, de gases medicinais e de medicamentos veterinários pressurizados doseáveis em aerossol para inalação justifica uma consideração específica. Afigura-se, pois, necessário estabelecer determinados ajustamentos aos requisitos relativos às boas práticas de fabrico ou, quando aplicável, requisitos adicionais para esses produtos.

⁽¹⁾ JO L 4 de 7.1.2019, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) O fabrico de medicamentos veterinários homeopáticos submetidos a um processo de registo nos termos do artigo 86.º, n.º 1, do Regulamento (UE) 2019/6 deve respeitar as boas práticas de fabrico. Os requisitos estabelecidos no presente regulamento devem aplicar-se adaptados ao facto de esses produtos não beneficiarem de uma autorização de introdução no mercado. Por conseguinte, eventuais referências aos termos da autorização de introdução no mercado devem, no caso destes produtos, ser entendidas como referências aos termos do registo.
- (7) Em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6, devem ser emitidos certificados de boas práticas de fabrico sempre que seja demonstrado o cumprimento dos requisitos estabelecidos no presente regulamento. Para evitar impor restrições ao desenvolvimento de novos conceitos ou tecnologias, os fabricantes só devem ser autorizados a aplicar abordagens alternativas às estabelecidas no presente regulamento se puderem demonstrar que a abordagem alternativa é capaz de cumprir os mesmos objetivos e que a qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário, bem como a sua conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, são asseguradas.
- (8) As boas práticas de fabrico devem aplicar-se ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento veterinário, incluindo a transferência de tecnologia, até à descontinuação da produção.
- (9) A fim de que o fabricante possa cumprir as boas práticas de fabrico, é necessária a cooperação entre o fabricante e o titular da autorização de introdução no mercado. Se o fabricante e o titular da autorização de introdução no mercado forem entidades jurídicas distintas, as obrigações do fabricante e do titular da autorização de introdução no mercado um em relação ao outro devem ser especificadas num acordo técnico entre ambos.
- (10) Os fabricantes devem garantir que os produtos são próprios para o fim a que se destinam, cumprem os requisitos da autorização de introdução no mercado e não criam riscos para os animais tratados nem para o utilizador por motivos de qualidade inadequada. A fim de cumprir este objetivo, os fabricantes devem pôr em prática um sistema de qualidade farmacêutica abrangente.
- (11) Através de revisões da qualidade do produto, os fabricantes devem verificar a consistência dos processos existentes e a adequação das especificações atuais, detetar tendências e identificar melhorias nos produtos e processos. Se for caso disso, o resultado dessas revisões deverá conduzir à aplicação de medidas corretivas ou preventivas. Devem também ser realizadas autoinspeções periódicas para verificar a eficácia do sistema de qualidade farmacêutica.
- (12) A fim de garantir a qualidade dos medicamentos veterinários, os fabricantes devem dispor de pessoal competente em número suficiente, com responsabilidades claras. Deve ser ministrada ao pessoal formação inicial e contínua relevante para as tarefas que lhe são atribuídas.
- (13) A fim de garantir a qualidade dos medicamentos veterinários, os fabricantes devem dispor de instalações e equipamento adequados para o respetivo fabrico e controlo, bem como de instalações adequadas para o armazenamento dos materiais e produtos. Essas instalações e equipamento devem ser devidamente mantidos. A qualificação e a validação das instalações e do equipamento, incluindo os serviços públicos essenciais e os sistemas utilizados durante o fabrico de medicamentos veterinários, devem ser definidos como um requisito básico das boas práticas de fabrico.
- (14) A fim de garantir a qualidade dos medicamentos veterinários, os fabricantes devem assegurar que as normas de higiene adequadas são mantidas permanentemente durante o processo de fabrico.
- (15) Deve ser estabelecido um sistema de documentação abrangente, como componente essencial do sistema de qualidade farmacêutica. O sistema de documentação deve garantir a definição de instruções e especificações adequadas, incluindo controlos e procedimentos de monitorização pertinentes, com vista a assegurar a qualidade dos medicamentos veterinários e o cumprimento dos termos da autorização de introdução no mercado. Além disso, o sistema de documentação deve assegurar que todas as atividades que, direta ou indiretamente, possam afetar a qualidade dos medicamentos veterinários são devidamente registadas, mantendo-se a integridade dos dados durante todo o período de conservação pertinente.
- (16) Recorrendo à validação do processo, os fabricantes devem garantir que os aspetos críticos do processo de fabrico são devidamente controlados e assegurar uma produção consistente, em conformidade com os requisitos de qualidade estabelecidos na autorização de introdução no mercado.

- (17) Devem ser estabelecidos requisitos relativos ao manuseamento de materiais e produtos, à qualificação dos fornecedores, à prevenção da contaminação cruzada e às operações de acondicionamento.
- (18) Devem ser executados procedimentos de controlo da qualidade para assegurar que os materiais não são libertados para utilização e que os produtos não são libertados para fornecimento enquanto a sua qualidade não for verificada. O controlo da qualidade deve, assim, abranger a amostragem, as especificações e os testes, bem como as medidas organizativas, a documentação e os procedimentos de libertação.
- (19) É essencial que a amostragem seja correta para garantir a qualidade dos medicamentos veterinários. As amostras de referência e as amostras de retenção devem ser conservadas como registo do lote de produto acabado ou dos lotes de materiais utilizados no fabrico do medicamento veterinário e para avaliação em investigações relativas à qualidade.
- (20) A fim de garantir a qualidade dos medicamentos veterinários e a conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, os fabricantes devem realizar testes de libertação de lotes e controlos durante o fabrico. Deve também ser executado um programa em prol da estabilidade contínua.
- (21) Os testes em tempo real e os testes de libertação paramétrica devem ser aceitáveis em determinadas condições.
- (22) Importa definir pormenores quanto ao processo de certificação pela pessoa qualificada e à libertação de lotes. No caso de medicamentos veterinários fabricados fora da União, o processo de certificação deve ser considerado como a última etapa do processo de fabrico, que precede a introdução efetiva no mercado.
- (23) Para garantir que a utilização de sistemas informáticos não aumenta os riscos no tocante à qualidade dos medicamentos veterinários, devem estabelecer-se determinados requisitos para a utilização desses sistemas.
- (24) Importa definir determinados requisitos com vista a assegurar que a subcontratação de atividades relacionadas com o fabrico e o controlo de medicamentos veterinários não aumenta os riscos no que se refere à qualidade dos mesmos. Concretamente, a subcontratação deve ser feita por escrito e deve existir uma delimitação clara das responsabilidades de cada parte.
- (25) Com vista a assegurar que os problemas de qualidade são rapidamente identificados e resolvidos, os fabricantes devem criar um sistema para registar e investigar suspeitas de defeitos de qualidade e reclamações relacionadas com a qualidade. Além disso, devem ser criados procedimentos para lidar com as recolhas de produtos.
- (26) Devem definir-se requisitos específicos para a utilização de radiação ionizante no fabrico de medicamentos veterinários.
- (27) Embora os requisitos relativos às boas práticas de fabrico estabelecidos no presente regulamento continuem a estar alinhados com os requisitos aplicáveis nos termos da Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^(*), deve ser concedido tempo às autoridades competentes e às partes interessadas para se familiarizarem com as disposições do presente regulamento. A sua aplicação deve, por conseguinte, ser diferida.
- (28) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

(*) Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários (JO L 311 de 28.11.2001, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1.º

Objeto e âmbito de aplicação

1. O presente regulamento estabelece os requisitos relativos às boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.
2. O fabrico de medicamentos veterinários esterilizados e o fabrico assético devem cumprir os requisitos adicionais estabelecidos no anexo I.
3. O fabrico de medicamentos veterinários biológicos e imunológicos deve cumprir os requisitos adicionais estabelecidos no anexo II. No entanto, o presente regulamento não é aplicável aos medicamentos veterinários imunológicos inativados fabricados a partir de agentes patogénicos e de antígenos provenientes de um animal ou de animais de uma unidade epidemiológica e utilizados no tratamento desse ou desses animais da mesma unidade epidemiológica ou no tratamento de um animal ou de animais de uma unidade com uma ligação epidemiológica confirmada.
4. O anexo III estabelece requisitos adicionais e adaptações específicas aos requisitos estabelecidos no presente regulamento para os seguintes medicamentos veterinários:
 - a) Medicamentos veterinários à base de plantas;
 - b) Medicamentos veterinários destinados a serem incorporados em alimentos medicamentosos para animais;
 - c) Medicamentos veterinários contra os ectoparasitas para aplicação externa;
 - d) Líquidos, cremes e pomadas;
 - e) Gases medicinais;
 - f) Produtos pressurizados doseáveis em aerossol para inalação.
5. Embora a observância dos requisitos estabelecidos no presente regulamento demonstre o cumprimento das boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, podem aplicar-se abordagens alternativas aos requisitos previstos no presente regulamento, desde que seja devidamente justificado que a abordagem alternativa permite atingir os mesmos objetivos e assegura a qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário em causa, bem como a conformidade com os termos da respetiva autorização de introdução no mercado.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- 1) «Sistema de qualidade farmacêutica», todo o conjunto de medidas aplicadas como parte do processo de fabrico a fim de garantir que os medicamentos têm a qualidade necessária para a utilização prevista;
- 2) «Gestão dos riscos para a qualidade», um processo sistemático de avaliação, controlo, comunicação e verificação dos riscos para a qualidade do medicamento veterinário em todo o seu ciclo de vida, aplicado tanto de forma proativa como retrospetiva;
- 3) «Local de fabrico», um local envolvido em qualquer das atividades para as quais é exigida uma autorização de fabrico em conformidade com o artigo 88.º, n.º 1, do Regulamento (UE) 2019/6;

- 4) «Lote», uma quantidade definida de materiais ou produtos que são submetidos ao(s) mesmo(s) processo(s), de modo que se possa presumir a sua homogeneidade. Para o controlo do produto acabado, o lote de um medicamento veterinário inclui todas as unidades de uma forma farmacêutica provenientes de uma mesma massa de materiais inicial e que foram submetidas a uma única série de operações de fabrico ou a uma única operação de esterilização ou, no caso de um processo de produção contínuo, todas as unidades fabricadas num determinado período. No caso do fabrico contínuo, um lote corresponde a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida;
- 5) «Produto a granel», qualquer produto para o qual se tenham concluído todas as fases de processamento até ao acondicionamento final, mas não incluindo o acondicionamento final;
- 6) «Produto intermédio», um material parcialmente processado que tem de ser submetido a outras fases de fabrico antes de se tornar um produto a granel;
- 7) «Produto acabado», um medicamento veterinário que tenha sido submetido a todas as fases de produção, incluindo o acondicionamento no seu recipiente final;
- 8) «Acondicionamento», todas as operações, incluindo o enchimento (com exceção do enchimento estéril) e a rotulagem, a que um produto a granel tem de ser submetido para se tornar um produto acabado;
- 9) «Material de acondicionamento», qualquer material utilizado no acondicionamento de um medicamento veterinário, exceto qualquer acondicionamento secundário utilizado para o transporte ou a expedição. O material de acondicionamento pode dizer respeito ao acondicionamento primário ou ao acondicionamento secundário;
- 10) «Controlos durante o fabrico», as verificações realizadas durante a produção para monitorizar e, se necessário, ajustar o processo de modo a assegurar que o produto está em conformidade com as especificações exigidas. A monitorização ambiental e os controlos dos equipamentos fazem parte dos controlos durante o fabrico;
- 11) «Qualificação», o processo de demonstração de que as entidades, as instalações, o equipamento, os serviços públicos essenciais, os sistemas ou os materiais são adequados para a tarefa pretendida e podem produzir os resultados esperados;
- 12) «Validação», o processo de demonstração de que um método ou processo é adequado à utilização a que se destina;
- 13) «Amostra de referência», uma amostra de um lote de materiais utilizados no fabrico de um medicamento veterinário ou de um produto acabado que é armazenada para efeitos de análise, caso tal se afigure necessário durante o prazo de validade do lote em causa;
- 14) «Amostra de retenção», uma amostra de uma unidade totalmente acondicionada de um lote de produtos acabados que é armazenada para efeitos de identificação;
- 15) «Reprocessamento», o tratamento da totalidade ou de parte de um lote de produtos de qualidade inaceitável a partir de uma determinada fase de produção, de modo que a sua qualidade se possa tornar aceitável através de uma ou mais operações adicionais;
- 16) «Área», um espaço. Um conjunto específico de salas no interior de um edifício associado ao fabrico de um ou mais produtos que tenha uma unidade comum de tratamento do ar é considerado uma área única;
- 17) «Área limpa», uma área concebida, mantida e controlada para evitar a contaminação microbiológica e por partículas;
- 18) «Área confinada», uma área concebida (incluindo o tratamento e a filtração do ar), mantida e controlada de modo a evitar a contaminação do ambiente externo por agentes biológicos ou outros;
- 19) «Área separada», uma área num local de fabrico que tem armazenamento separado, uma sala de produção separada, incluindo aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC) separado, equipamento dedicado exclusivamente à produção de um tipo de produtos com um perfil de risco específico e restrições à circulação de pessoal e equipamento;

- 20) «Adufa», um espaço fechado com portas sujeitas a bloqueio, construído para manter o controlo da pressão do ar entre salas adjacentes (geralmente com normas de limpeza do ar diferentes). A intenção de uma adufa é evitar a penetração de partículas e a contaminação por microrganismos a partir de uma área menos controlada. Uma escotilha de porta dupla tem a mesma aceção que «adufa», mas é tipicamente de menor dimensão;
- 21) «Sistema fechado», um sistema concebido e utilizado de modo a evitar a exposição do produto ou material ao ambiente da sala. Podem ser introduzidos materiais num sistema fechado, mas essa introdução tem de ser feita de modo a evitar a exposição do produto ao ambiente da sala (por exemplo, através de conectores esterilizados ou de sistemas de fusão). Pode ser necessário abrir um sistema fechado (por exemplo, para instalar um filtro ou fazer uma conexão), mas este retoma um estado fechado através de uma etapa de desinfeção ou esterilização antes da sua utilização num processo;
- 22) «Contaminação cruzada», a contaminação de um material ou de um produto com outro material ou produto;
- 23) «Isolador», um compartimento que pode ser sujeito a biodescontaminação reprodutível do seu interior, com uma zona de trabalho interna que satisfaz as condições de classe A e que assegura o isolamento contínuo e ininterrupto do seu interior em relação ao ambiente exterior (por exemplo, o ar circundante da sala limpa e o pessoal). Existem dois tipos principais de isoladores:
 - a) Sistemas isoladores fechados, que evitam a contaminação do interior do isolador a partir do exterior através da transferência de materiais por meio de uma conexão assética ao equipamento auxiliar, em vez da utilização de aberturas para o ambiente circundante. Os sistemas fechados permanecem selados durante as operações;
 - b) Sistemas isoladores abertos, concebidos para permitir a entrada ou saída contínua ou semicontínua de materiais durante as operações através de uma ou mais aberturas. As aberturas são concebidas (por exemplo, utilizando sobrepressão contínua) para excluir a entrada de contaminantes externos no isolador;
- 24) «Campanha de fabrico», o fabrico sequencial de uma série de lotes do mesmo produto num determinado período, seguido do cumprimento rigoroso de medidas de controlo preestabelecidas antes da transferência para outro produto. A utilização do mesmo equipamento para produtos distintos é possível nas campanhas de fabrico, desde que sejam aplicadas medidas de controlo adequadas;
- 25) «Processamento/fabrico assético», as atividades de processamento ou fabrico realizadas em condições que evitam a contaminação;
- 26) «Quarentena», o isolamento — físico ou por outros meios efetivos — de materiais, produtos intermédios, a granel ou acabados enquanto se aguarda uma decisão sobre a sua libertação ou recusa;
- 27) «Conciliação», uma comparação, tendo em devida conta a variação normal, entre a quantidade de produtos ou materiais teoricamente e efetivamente produzidos ou utilizados;
- 28) «Agrupamento», uma abordagem tal que apenas os extremos de determinados fatores predeterminados são testados ou validados. A conceção parte do princípio de que a validação de quaisquer níveis intermédios é abrangida pelos ensaios ou pela validação dos extremos;
- 29) «Matrização», uma abordagem em que um subconjunto do número total de amostras possíveis para todas as combinações de fatores é testado num determinado momento e outro subconjunto de amostras é testado para todas as combinações de fatores num momento posterior. Considera-se que os resultados de cada subconjunto de amostras são representativos de todas as amostras num determinado momento;
- 30) «Assinado», registo de uma pessoa que executou uma determinada ação ou verificação. Este registo pode consistir nas iniciais, na assinatura manuscrita completa, num carimbo pessoal ou numa assinatura eletrónica avançada, na aceção do artigo 3.º, ponto 11), do Regulamento (UE) n.º 910/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho⁽³⁾.

⁽³⁾ Regulamento (UE) n.º 910/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de julho de 2014, relativo à identificação eletrónica e aos serviços de confiança para as transações eletrónicas no mercado interno e que revoga a Diretiva 1999/93/CE (JO L 257 de 28.8.2014, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Artigo 3.º***Papel do titular da autorização de introdução no mercado no que diz respeito às boas práticas de fabrico**

1. Cabe ao titular da autorização de introdução no mercado assegurar que as especificações e as instruções apresentadas ao fabricante estão em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. Quaisquer mudanças das especificações ou instruções necessárias para o cumprimento de uma alteração dos termos da autorização de introdução no mercado são imediatamente notificadas ao fabricante.
2. O titular da autorização de introdução no mercado deve comunicar prontamente ao fabricante todas as informações pertinentes para o processo de fabrico, bem como quaisquer informações pertinentes suscetíveis de afetar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário. Por sua vez, o fabricante deve informar o titular da autorização de introdução no mercado de quaisquer informações recolhidas no âmbito das atividades de fabrico que sejam relevantes para a qualidade, segurança ou eficácia do medicamento veterinário.
3. Se o titular da autorização de introdução no mercado for uma entidade distinta do fabricante, deve avaliar os resultados da revisão da qualidade do produto a que se refere o artigo 6.º e determinar se se justifica a aplicação de medidas adequadas.
4. As obrigações do titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante, bem como as obrigações de um em relação ao outro, são definidas por escrito.

CAPÍTULO II

SISTEMA DE QUALIDADE FARMACÊUTICA*Artigo 4.º***Implementação de um sistema de qualidade farmacêutica**

1. Os fabricantes devem dispor de um sistema de qualidade farmacêutica abrangente concebido para garantir a qualidade dos medicamentos veterinários.
2. A observância das boas práticas de fabrico e dos termos da autorização de introdução no mercado deve constituir uma parte essencial do sistema de qualidade farmacêutica.

*Artigo 5.º***Requisitos do sistema de qualidade farmacêutica**

1. A conceção do sistema de qualidade farmacêutica deve basear-se nos seguintes princípios de gestão dos riscos:
 - a) A avaliação dos riscos para a qualidade baseia-se no conhecimento científico e na experiência adquirida com o processo e, em última análise, está ligada à proteção do utilizador e à segurança dos animais tratados;
 - b) O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gestão dos riscos para a qualidade é proporcional ao nível de risco.
2. Embora alguns aspetos possam dizer respeito a toda a empresa, o sistema de qualidade farmacêutica é desenvolvido e implementado ao nível local.
3. Ao desenvolver um sistema de qualidade farmacêutica ou ao modificar um já existente, importa ter em conta a dimensão da empresa e a complexidade das atividades pertinentes. Em última instância, cabe à direção de topo a responsabilidade de assegurar a eficácia do sistema de qualidade farmacêutica e de garantir a afetação de recursos suficientes para o efeito.
4. O sistema de qualidade farmacêutica deve ser devidamente documentado e a sua eficácia monitorizada.

5. O sistema de qualidade farmacêutica deve assegurar que:
- a) Existe pessoal em número suficiente, com as qualificações necessárias e formação adequada, e existe uma clara repartição de responsabilidades, incluindo responsabilidades de gestão;
 - b) As instalações e o equipamento são adequados à utilização a que se destinam e são objeto de manutenção adequada;
 - c) Existe um sistema de documentação adequado que garante que são estabelecidas especificações apropriadas para os materiais utilizados no fabrico do medicamento veterinário, do produto intermédio, do produto a granel e do produto acabado, que os procedimentos de produção e de controlo da qualidade estão claramente definidos e que são mantidos registos adequados;
 - d) São adotadas disposições para a seleção e a monitorização dos fornecedores;
 - e) O processo de fabrico é sistematicamente revisto de modo a garantir que é capaz de fornecer de forma consistente um produto da qualidade exigida, em conformidade com as especificações pertinentes e os termos da autorização de introdução no mercado;
 - f) São realizados controlos adequados dos produtos intermédios e quaisquer outros controlos e validações durante o fabrico;
 - g) Os medicamentos veterinários não são vendidos nem fornecidos antes de uma pessoa qualificada ter certificado que cada lote de produção foi produzido e controlado nos termos dos requisitos da autorização de introdução no mercado e em conformidade com as boas práticas de fabrico;
 - h) Os resultados da monitorização do produto e do processo são tidos em conta no contexto da libertação de lotes e na investigação de desvios;
 - i) Os defeitos de qualidade, desvios e outros problemas ou ocorrências invulgares suscetíveis de afetar a qualidade do medicamento veterinário são identificados o mais rapidamente possível, as causas são investigadas e medidas corretivas e/ou preventivas adequadas são tomadas. A eficácia dessas medidas é objeto de monitorização e avaliação;
 - j) São adotadas disposições para a avaliação prospetiva das mudanças previstas e a sua aprovação antes da execução, tendo em conta os requisitos regulamentares aplicáveis, bem como para a avaliação das mudanças executadas (controlo das mudanças);
 - k) São aplicados processos para assegurar uma gestão adequada das atividades subcontratadas;
 - l) Os conhecimentos relacionados com o produto e o seu fabrico são devidamente geridos ao longo do ciclo de vida do medicamento veterinário e, concretamente, no contexto da transferência de atividades e da execução de mudanças do processo de fabrico ou dos procedimentos de controlo;
 - m) Existe um processo de autoinspeção e/ou auditoria da qualidade que avalia regularmente a eficácia do sistema de qualidade farmacêutica.

Artigo 6.º

Revisões da qualidade do produto

1. As revisões da qualidade do produto são realizadas e documentadas anualmente para cada medicamento veterinário, tendo em conta revisões anteriores, e incluem, pelo menos, uma revisão dos seguintes elementos:
- a) Os materiais utilizados no processo de fabrico, especialmente os provenientes de novas fontes;
 - b) A rastreabilidade das substâncias ativas ao longo da cadeia de abastecimento;
 - c) Os controlos durante o fabrico críticos e os resultados dos testes aos produtos acabados;
 - d) Todos os lotes que não tenham cumprido as especificações estabelecidas e a respetiva investigação;
 - e) Os desvios significativos ou os casos de não conformidade, a respetiva investigação e a eficácia das medidas corretivas e preventivas adotadas;
 - f) As mudanças efetuadas do processo de fabrico ou dos métodos analíticos;
 - g) As alterações dos termos da autorização de introdução no mercado com impacto na qualidade que tenham sido apresentadas, concedidas ou recusadas, bem como uma revisão das obrigações pós-comercialização que afetem a qualidade, incluindo as aplicáveis aos medicamentos veterinários destinados apenas à exportação;

- h) Os resultados do programa de monitorização da estabilidade e quaisquer tendências adversas;
 - i) As devoluções, reclamações e recolhas de produtos relacionadas com a qualidade, bem como as investigações realizadas no momento;
 - j) A adequação de quaisquer outras medidas corretivas anteriores relacionadas com produtos, processos ou equipamento;
 - k) O estatuto de qualificação do equipamento e dos serviços públicos essenciais pertinentes, tais como AVAC, água ou gases comprimidos;
 - l) Quaisquer disposições contratuais relativas a atividades subcontratadas, a fim de garantir que estão atualizadas.
2. Devem ser estabelecidos procedimentos para a realização e avaliação das revisões da qualidade do produto e a sua eficácia verificada no âmbito das autoinspeções a que se refere no artigo 7.º. Sempre que se justifique do ponto de vista científico, as revisões da qualidade do produto podem ser agrupadas por tipo de produto (por exemplo, formas de dosagem sólida, formas de dosagem líquida, produtos esterilizados).
3. Os resultados da revisão da qualidade do produto são avaliados e é determinada a necessidade de medidas corretivas e/ou preventivas ou de qualquer revalidação. Se for caso disso, devem ponderar-se as oportunidades de melhorar a qualidade do produto.

Artigo 7.º

Autoinspeção

1. São realizadas autoinspeções para monitorizar a execução das disposições relativas ao pessoal, às instalações, ao equipamento, à documentação, à produção, ao controlo da qualidade, à libertação de lotes, ao tratamento de reclamações e recolhas de produtos relacionadas com a qualidade com o objetivo de verificar a sua conformidade, a fim de garantir que os medicamentos veterinários cumprem as normas de qualidade exigidas, os termos da autorização de introdução no mercado e as boas práticas de fabrico.
2. As autoinspeções são realizadas a intervalos predefinidos por pessoas não envolvidas nas atividades auditadas.
3. As autoinspeções devem ser registadas. Os relatórios devem incluir as observações feitas e, se for caso disso, propostas de medidas corretivas. As ações subsequentes devem ser igualmente registadas.

Artigo 8.º

Revisão pela direção

É realizada uma análise periódica do funcionamento do sistema de qualidade farmacêutica, com a participação da direção de topo, com o objetivo de identificar oportunidades de melhoria dos medicamentos veterinários, do processo de fabrico e do próprio sistema.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Artigo 9.º

Requisitos gerais aplicáveis ao pessoal

1. Em cada local de fabrico, deve ser assegurado pessoal em número suficiente, com as qualificações e a experiência prática necessárias, tendo em conta as operações previstas. As responsabilidades individuais do pessoal devem ser claramente definidas.
2. A direção de topo nomeia o pessoal-chave, incluindo as pessoas qualificadas a que se refere o artigo 97.º do Regulamento (UE) 2019/6, o responsável pela produção, o responsável pelo controlo da qualidade e, se for caso disso, o responsável pela garantia da qualidade ou responsável pela unidade de qualidade. Estes devem dispor de recursos suficientes para o desempenho das suas funções.

3. As funções do pessoal-chave são claramente definidas nas respetivas descrições de funções. As relações hierárquicas são apresentadas num organograma. Não devem existir lacunas nem sobreposições injustificadas. O responsável pela produção assume a responsabilidade pelas atividades previstas no capítulo VI, bem como pela formação do pessoal e pela qualificação e manutenção do equipamento e das instalações utilizados na produção. O responsável pelo controlo da qualidade assume a responsabilidade pelas operações de controlo de qualidade previstas no capítulo VII e pela formação do pessoal.

4. Os responsáveis pela produção e pelo controlo da qualidade devem ser independentes entre si. Nas grandes organizações, pode ser necessário delegar algumas das respetivas tarefas. Essa delegação de tarefas não implica, contudo, uma delegação de responsabilidade. Além disso, dependendo da dimensão e da estrutura organizativa da empresa, pode ser nomeado um responsável pela garantia da qualidade ou responsável pela unidade de qualidade distinto. Nesse caso, as responsabilidades dos responsáveis pela produção e pelo controlo da qualidade podem ser partilhadas com o responsável pela garantia da qualidade ou com o responsável pela unidade de qualidade.

5. Os consultores devem possuir habilitações, formação e experiência adequadas à matéria sobre a qual prestam aconselhamento. Devem ser conservados registos das respetivas qualificações e do tipo de serviço prestado pelos consultores.

Artigo 10.º

Formação

1. Todo o pessoal recebe formação inicial e contínua relevante para as tarefas que lhe forem atribuídas. É ministrada formação sobre o sistema de qualidade farmacêutica e as boas práticas de fabrico ao pessoal cujas funções implicam a sua presença nas áreas de produção e armazenamento ou nos laboratórios de controlo, bem como a outro pessoal cujas atividades são suscetíveis de afetar a qualidade do produto. O pessoal que trabalha em áreas em que exista risco de contaminação, como áreas limpas ou áreas onde são manuseados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber formação específica. Essa formação deve abranger igualmente os programas de higiene referidos no artigo 11.º.

2. A eficácia prática da formação deve ser avaliada periodicamente. Devem ser conservados registos das formações.

Artigo 11.º

Higiene

1. Devem ser instituídos programas de higiene pormenorizados, adaptados às diferentes necessidades de cada local de fabrico. Esses programas abrangem procedimentos relativos à saúde, à higiene e ao vestuário do pessoal. Deve ser prestada especial atenção às medidas de higiene aplicáveis ao fabrico de preparações estéreis e biológicas. Os procedimentos de higiene devem ser rigorosamente seguidos por qualquer pessoa que entre nas áreas de produção e de controlo.

2. O pessoal deve ser submetido a exame médico aquando do recrutamento e, posteriormente, a acompanhamento médico em função dos riscos decorrentes das características específicas dos produtos fabricados e das tarefas desempenhadas. O pessoal deve ser incentivado a declarar ao fabricante quaisquer problemas de saúde suscetíveis de afetar a qualidade dos produtos.

3. Na medida do possível, nenhuma pessoa afetada por uma doença infecciosa ou que tenha lesões abertas na superfície exposta do corpo pode participar no fabrico de medicamentos veterinários.

4. Qualquer pessoa que entre nas áreas de fabrico deve envergar vestuário de proteção adequado às operações a realizar, devendo este ser substituído sempre que necessário. O vestuário e a sua qualidade devem ser adequados ao processo e à classe da área de trabalho. O vestuário deve ser utilizado de forma a proteger o operador contra o risco de contaminação.

5. Deve evitar-se o contacto direto das mãos do operador com o produto exposto, bem como com qualquer parte do equipamento que entre em contacto com o produto.

6. É proibido comer, beber, mascar ou fumar, bem como armazenar alimentos, bebidas, produtos de tabaco ou medicamentos para uso pessoal nas áreas de produção e de armazenamento. É igualmente proibida qualquer prática não higiénica na área de fabrico ou em qualquer outra área suscetível de afetar negativamente o produto.

7. Regra geral, os visitantes e o pessoal não formado não podem aceder às áreas de produção ou de controlo da qualidade. Se tal for inevitável, os visitantes ou o pessoal não formado devem ser previamente informados em especial no que se refere a práticas de higiene pessoal e à utilização do vestuário de proteção exigido, e devem ser vigiados de perto.

CAPÍTULO IV

INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTO

Artigo 12.º

Requisitos gerais aplicáveis às instalações

1. As instalações utilizadas para o fabrico ou importação de medicamentos veterinários devem ser adequadas às operações a que se destinam. Em especial, as instalações devem ser concebidas ou adaptadas, equipadas, utilizadas, limpas e mantidas de modo a minimizar a possibilidade de contaminação por agentes estranhos e contaminação cruzada e o risco de erros, bem como qualquer efeito adverso na qualidade dos produtos.
2. As instalações devem ser concebidas e equipadas de modo a garantir a máxima proteção contra a entrada de insetos ou outros animais. Devem ser aplicadas medidas para impedir a entrada de pessoas não autorizadas.
3. As áreas de produção, armazenamento e controlo da qualidade não podem ser utilizadas como local de passagem por pessoal que não trabalhe nessas áreas.

Artigo 13.º

Áreas de produção

1. A contaminação cruzada deve ser evitada mediante a conceção e o funcionamento adequados das instalações. As medidas destinadas a evitar a contaminação cruzada devem ser proporcionais aos riscos. Os princípios de gestão dos riscos para a qualidade devem ser utilizados para avaliar e controlar os riscos.
2. Dependendo do nível de risco e com base no resultado de uma avaliação da gestão dos riscos para a qualidade, pode ser necessário dedicar instalações e equipamento a operações de fabrico ou acondicionamento de um determinado produto ou classe de produtos. Sempre que um risco não possa ser adequadamente controlado por medidas operacionais ou técnicas, são necessárias instalações dedicadas.
3. A disposição das instalações deve permitir que a produção se realize em áreas ligadas por uma ordem lógica correspondente à sequência das operações e ao nível de limpeza exigido.
4. A disposição do espaço de trabalho e de armazenamento durante o fabrico deve ser adequada para minimizar o risco de confusão entre diferentes produtos ou os respetivos componentes, evitar a contaminação cruzada e minimizar o risco de omissão ou de aplicação incorreta de qualquer uma das fases de fabrico ou de controlo.
5. Sempre que os materiais utilizados na produção de um medicamento veterinário, de um produto intermédio ou de um produto a granel estão expostos ao ambiente, as superfícies interiores da área (paredes, pavimentos e tetos) devem ser lisas, isentas de fissuras e juntas abertas, não podem libertar material particulado e devem permitir a limpeza e, se necessário, a desinfecção fáceis e eficazes.

6. As canalizações, os equipamentos de iluminação, os pontos de ventilação e outros serviços devem ser concebidos e instalados de modo a evitar a criação de reentrâncias difíceis de limpar. Na medida do possível, para fins de manutenção, devem ser acessíveis a partir do exterior das áreas de fabrico.
7. Os drenos devem ter dimensões adequadas e conter ralos sifonados. Deve evitar-se, sempre que possível, a drenagem por canais abertos, mas, quando tal seja necessário, estes devem ser pouco profundos para facilitar a limpeza e a desinfecção.
8. As áreas de produção devem ser eficazmente ventiladas, contendo instalações de controlo do ar (incluindo a temperatura e, se necessário, a humidade e a filtração do ar) adequadas aos produtos manuseados, às operações realizadas no seu interior e ao ambiente exterior.
9. Nos casos em que são produzidas poeiras, por exemplo durante as operações de amostragem, pesagem, mistura e processamento, ou durante o acondicionamento de produtos secos, devem ser aplicadas medidas específicas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.

Artigo 14.º

Áreas de controlo da qualidade

1. As áreas de controlo da qualidade devem, em geral, estar separadas das áreas de produção. Os laboratórios para o controlo de medicamentos biológicos, produtos microbiológicos e radioisótopos devem também estar separados uns dos outros. No entanto, os controlos durante o fabrico podem ser efetuados dentro da área de produção, desde que não comportem qualquer risco para os produtos.
2. As áreas de controlo da qualidade devem ser concebidas de modo a adaptar-se às operações a realizar no seu interior. Devem ter espaço suficiente para evitar trocas acidentais e contaminação cruzada durante os testes. Deve estar disponível um espaço de armazenamento adequado para as amostras e os registos. Podem também ser necessárias salas separadas para proteger os instrumentos sensíveis de vibrações, interferências elétricas, humidade ou qualquer outra condição que possa prejudicar o seu desempenho.
3. Devem ser tomadas precauções especiais nas áreas de controlo da qualidade onde se manuseiem substâncias perigosas, tais como amostras biológicas.

Artigo 15.º

Áreas de armazenamento

1. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para permitir o armazenamento ordenado das várias categorias de materiais e produtos, incluindo produtos em quarentena e produtos libertados, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.
2. Os locais de receção e expedição devem proteger os materiais e os produtos das condições meteorológicas. As áreas de receção devem ser concebidas e equipadas de modo a permitir que os recipientes dos materiais recebidos sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.
3. Os materiais ou produtos que apresentem um risco específico devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas.
4. Se o estatuto de quarentena for assegurado pelo armazenamento em áreas separadas, essas áreas devem ser claramente marcadas e o seu acesso restringido ao pessoal autorizado. Qualquer sistema que substitua uma quarentena física deve garantir um nível equivalente de segurança.
5. Devem ser previstas áreas separadas para o armazenamento de materiais ou produtos rejeitados, recolhidos ou devolvidos. Sempre que seja efetuada na área de armazenamento, a amostragem deve ser realizada de forma a evitar a contaminação ou a contaminação cruzada.

Artigo 16.º

Áreas de apoio

1. As salas de repouso e de refeição devem estar separadas das áreas de produção, armazenamento e controlo da qualidade. Os sanitários não podem comunicar diretamente com as áreas de produção, armazenamento ou controlo da qualidade.

2. As oficinas de manutenção devem, tanto quanto possível, estar separadas das áreas de produção. Sempre que haja armazenamento de peças e ferramentas na área de produção, estas devem ser mantidas em salas ou cacifos reservados para o efeito.
3. Os animais devem ser mantidos em áreas separadas, com uma entrada e instalações de tratamento do ar separadas.

Artigo 17.º

Controlo da temperatura e do ambiente

1. As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação devem ser adequadas e não devem ter repercussões negativas, diretas ou indiretas, para os medicamentos veterinários durante o seu fabrico e armazenamento, nem para o funcionamento correto do equipamento. Sempre que sejam necessárias condições especiais (por exemplo, temperatura, humidade), estas devem ser especificadas e monitorizadas.
2. Devem ser aplicadas medidas adequadas para monitorizar os principais parâmetros ambientais no local de fabrico.

Artigo 18.º

Equipamento

1. O equipamento utilizado nas operações de produção ou de controlo deve ser adequado ao fim a que se destina e não pode representar qualquer perigo para o produto. As partes do equipamento de produção que entrem em contacto com o produto não podem ter quaisquer propriedades reativas, aditivas, de adsorção ou de absorção indesejáveis que possam afetar a qualidade do produto.
2. O equipamento crítico para a qualidade do produto deve ser devidamente qualificado.
3. As balanças e os instrumentos de medição devem ter uma capacidade e uma precisão adequadas para garantir a exatidão das operações de pesagem.
4. O equipamento deve ser utilizado e mantido de forma a minimizar o risco de erros e evitar a contaminação e a contaminação cruzada, bem como, de modo geral, qualquer efeito adverso na qualidade do produto.
5. O equipamento deve ser calibrado, inspecionado ou verificado, conforme aplicável, a intervalos definidos, para garantir o seu desempenho adequado. No caso dos sistemas informáticos, as verificações devem incluir uma avaliação da sua capacidade para garantir a integridade dos dados. Devem ser mantidos os devidos registos dessas verificações. O anexo IV estabelece requisitos adicionais aplicáveis à utilização de sistemas informáticos.
6. O equipamento deve ser adequadamente limpo a fim de evitar o risco de contaminação dos produtos. Os procedimentos de limpeza ou descontaminação devem ser definidos pormenorizadamente por escrito, assegurando que o equipamento de limpeza não se torna uma fonte de contaminação. O equipamento só deve ser armazenado em estado limpo e seco.
7. A localização e a instalação do equipamento devem ser adequadas a fim de minimizar os riscos de erros ou a contaminação. Em geral, o equipamento, incluindo o equipamento de laboratório, não pode circular entre áreas de risco elevado. Se o equipamento circular entre áreas de risco elevado, devem ser aplicadas medidas adequadas para evitar o risco de contaminação cruzada. Se for caso disso, o estatuto de qualificação do equipamento que foi deslocado deve também ser revisto.
8. As canalizações fixas devem estar claramente rotuladas, com indicação do respetivo conteúdo e, se aplicável, da direção do caudal.
9. A água para uso farmacêutico e, se for caso disso, outras canalizações de água devem ser desinfetadas de acordo com procedimentos escritos que especifiquem os limites de ação no que se refere à contaminação microbiológica e as respetivas medidas a tomar.
10. Os equipamentos defeituosos devem ser retirados das áreas de produção e de controlo da qualidade ou, se a sua remoção não for possível, devem ser claramente rotulados como defeituosos.

*Artigo 19.º***Qualificação das instalações e do equipamento**

1. As instalações e o equipamento utilizados no fabrico de medicamentos veterinários, incluindo os serviços públicos essenciais e os sistemas, devem ser qualificados como adequados a fim de assegurar que são pertinentes para as operações a que se destinam. A qualificação deve ser efetuada em conformidade com os requisitos previstos no anexo V.
2. As decisões sobre o âmbito e a extensão da qualificação devem basear-se numa avaliação dos riscos, que deve ser documentada.
3. Antes de iniciar o fabrico de um novo tipo de medicamento veterinário em instalações que já tenham sido qualificadas, o fabricante deve avaliar se é necessária uma requalificação, tendo em conta as características e os riscos específicos do novo processo de fabrico ou do novo produto.
4. As instalações e o equipamento são reavaliados a intervalos pertinentes com vista a confirmar que continuam a ser adequados para as operações a que se destinam.

CAPÍTULO V

DOCUMENTAÇÃO*Artigo 20.º***Sistema de documentação**

1. Deve ser criado e mantido um sistema de documentação adequado para a consecução dos objetivos do sistema de qualidade farmacêutica.
2. O sistema de documentação deve abranger de forma exaustiva as instruções e especificações, bem como outra documentação pertinente para o sistema de qualidade farmacêutica, e assegurar a manutenção de registos das atividades que possam, direta ou indiretamente, afetar a qualidade dos medicamentos veterinários.
3. O conteúdo dos documentos deve ser inequívoco e atualizado.
4. A documentação pode ser conservada em diversos formatos, sendo os requisitos estabelecidos no presente capítulo aplicáveis independentemente do formato utilizado. Sempre que forem utilizados meios eletrónicos, meios fotográficos, gravações de vídeo ou outros sistemas de tratamento de dados, os respetivos sistemas devem ser previamente validados, de modo a garantir a adequada conservação dos dados durante o período de armazenamento necessário.

*Artigo 21.º***Especificações e instruções**

1. As especificações e instruções devem ser estabelecidas de forma ordenada e redigidas com clareza.
2. As especificações aplicáveis aos materiais utilizados na produção de medicamentos veterinários e aos produtos acabados, bem como as instruções de fabrico, devem ser adequadas para garantir a conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado e o nível de qualidade exigido. Em particular, devem ser devidamente documentados os seguintes elementos:
 - a) As especificações relativas às substâncias ativas e às outras substâncias utilizadas no fabrico do medicamento veterinário, bem como dos materiais de acondicionamento primário, incluindo:
 - uma descrição das substâncias ativas ou de outras substâncias utilizadas, incluindo quaisquer informações pertinentes necessárias para evitar o risco de erro (por exemplo, a utilização de códigos internos) e a identificação do(s) fornecedor(es) aprovado(s). Se for caso disso, deve ser feita referência a uma monografia da farmacopeia,

- os requisitos qualitativos e quantitativos, bem como os critérios de aceitabilidade, se aplicável,
 - as instruções para a amostragem e a testagem, se aplicável,
 - as condições de armazenamento e, se for caso disso, quaisquer precauções especiais de manuseamento,
 - o período máximo de armazenamento;
- b) As especificações relativas aos produtos intermédios e aos produtos a granel, incluindo os critérios de libertação e o período máximo de armazenamento, estabelecidas para as fases críticas e sempre que esses produtos sejam adquiridos ou expedidos;
- c) As especificações relativas aos produtos acabados, nomeadamente:
- o nome ou a identificação do produto e, se aplicável, o respetivo código de referência,
 - uma descrição da forma farmacêutica e do acondicionamento,
 - as instruções para a amostragem e a testagem,
 - os requisitos qualitativos e quantitativos com os limites de tolerância,
 - as condições de armazenamento e, se for caso disso, quaisquer precauções especiais de manuseamento,
 - o prazo de validade;
- d) As instruções de fabrico (incluindo uma descrição do principal equipamento a utilizar) e os controlos durante o fabrico, incluindo:
- o nome do produto, com um código de referência relativo ao seu caderno de especificações,
 - uma descrição da forma farmacêutica, da dosagem do produto e da dimensão do lote,
 - uma lista de todos os materiais a utilizar e respetivas quantidades,
 - uma indicação do rendimento final previsto, com os limites aceitáveis e, se aplicável, os rendimentos intermédios relevantes,
 - uma indicação do local onde a fase pertinente deve decorrer e do equipamento principal a utilizar,
 - uma indicação ou referência aos métodos de preparação do equipamento crítico (por exemplo, limpeza, montagem, calibração, esterilização),
 - as instruções detalhadas sobre as etapas a seguir (por exemplo, verificação de que o equipamento e o posto de trabalho estão livres de produtos anteriores, controlos dos materiais, pré-tratamentos, ordens de adição dos materiais, parâmetros críticos do processo, tais como tempo, temperatura, etc.),
 - as instruções para quaisquer controlos durante o fabrico, juntamente com os respetivos limites,
 - se necessário, os requisitos aplicáveis ao armazenamento a granel dos produtos, incluindo o recipiente, a rotulagem e, se aplicável, as condições especiais de armazenamento,
 - quaisquer precauções especiais a observar;
- e) As instruções de acondicionamento para cada medicamento veterinário e para cada dimensão de embalagem, incluindo:
- o nome do produto, bem como o número do lote do produto a granel e do produto acabado,
 - uma descrição da forma farmacêutica e da dosagem, se aplicável,
 - a dimensão da embalagem, expressa em número, peso ou volume do produto no recipiente final,
 - uma lista completa de todos os materiais de acondicionamento necessários, incluindo quantidades, dimensões e tipos, com indicação do código ou número de referência associado à especificação de cada material de acondicionamento,

- as instruções relevantes, com indicação do equipamento a utilizar e das precauções a observar, incluindo a necessidade de um exame cuidadoso da área e do equipamento, a fim de verificar a desobstrução da linha antes do início das operações,
 - os pormenores dos controlos durante o fabrico, com instruções para a amostragem e os limites de tolerância.
3. Os documentos que contenham especificações e instruções, incluindo eventuais mudanças das mesmas, devem ser aprovados, assinados e datados por pessoas autorizadas e deve ser definida a data de entrada em aplicação. Devem ser tomadas medidas para garantir que apenas é utilizada a versão atual de um documento.

Artigo 22.º

Registos

1. Devem ser mantidos registos adequados que permitam assegurar a rastreabilidade completa do historial de cada lote. Importa documentar, no mínimo, os seguintes elementos:
 - a) Os registos de receção de cada entrega de materiais utilizados no fabrico dos medicamentos veterinários, incluindo produtos a granel, produtos intermédios e materiais de acondicionamento. Os registos de receção devem incluir:
 - o nome do material indicado na nota de entrega e nos recipientes, bem como, se aplicável, um eventual nome ou código interno,
 - o nome do fornecedor e do fabricante,
 - o número de lote ou número de referência do fornecedor,
 - a quantidade total e o número de recipientes recebidos,
 - a data de receção,
 - o número de lote atribuído após a receção,
 - quaisquer observações pertinentes;
 - b) Um registo de processamento por lotes, que contenha as seguintes informações:
 - o nome do produto e o número do lote,
 - as datas e horas de início das fases intermédias críticas e da conclusão da produção,
 - o número do lote ou número de controlo analítico e as quantidades efetivamente pesadas de cada material utilizado,
 - a identificação (por exemplo, utilizando iniciais ou outro sistema adequado) do operador que executou cada etapa significativa e, se aplicável, da pessoa que verificou essas operações,
 - um registo dos controlos durante o fabrico e as iniciais do operador que os efetuou,
 - os detalhes das operações de fabrico executadas e identificação dos principais equipamentos utilizados,
 - o rendimento do produto obtido nas fases de fabrico relevantes,
 - as notas relativas a quaisquer problemas ou acontecimentos excecionais suscetíveis de afetar a qualidade do produto, incluindo os pormenores pertinentes e a autorização assinada para qualquer desvio em relação às instruções de fabrico,
 - a aprovação do registo de processamento por lotes pela pessoa responsável pelas operações de processamento.

Se um processo validado for continuamente monitorizado e controlado, o registo do lote pode limitar-se a relatórios gerados automaticamente, com resumos da conformidade e relatórios de anomalias e de dados fora do âmbito das especificações;

- c) Um registo de acondicionamento por lotes, que deve conter as seguintes informações:
- o nome do produto e o número do lote,
 - as datas e horas das operações de acondicionamento,
 - uma identificação (por exemplo, utilizando iniciais ou outro sistema adequado) do operador que executou cada etapa significativa e, se aplicável, da pessoa que verificou essas operações,
 - os registos das verificações relativas à conformidade com as instruções de acondicionamento, incluindo os resultados dos controlos durante o fabrico,
 - os detalhes das operações de acondicionamento executadas e a identificação dos principais equipamentos e das linhas de acondicionamento utilizados,
 - sempre que possível, as amostras dos materiais de acondicionamento impressos utilizados, incluindo a codificação do lote, o prazo de validade e qualquer sobreimpressão adicional,
 - as notas relativas a quaisquer problemas ou acontecimentos excecionais suscetíveis de afetar a qualidade do produto, que incluam os pormenores, com uma autorização assinada relativa a qualquer desvio em relação às instruções de acondicionamento,
 - as quantidades e o número de referência ou a identificação de todos os materiais de acondicionamento impressos e produtos a granel emitidos, utilizados, destruídos ou devolvidos às existências, bem como as quantidades de produto obtido, de forma a permitir uma conciliação adequada. Esta informação pode ser omitida se existirem controlos eletrónicos,
 - a aprovação do registo de acondicionamento por lotes pela pessoa responsável pelas operações de acondicionamento.
2. Os registos devem ser efetuados ou completados no momento da execução de cada ação e de forma a permitir a rastreabilidade de todas as atividades significativas relacionadas com o fabrico de medicamentos veterinários.
3. Devem ser mantidos diários relativos aos testes analíticos importantes ou críticos, ao equipamento de produção e às áreas em que o produto tenha sido processado. Estes diários devem ser utilizados para registar, por ordem cronológica, conforme aplicável, qualquer utilização da área, equipamento ou método, bem como operações de calibração, manutenção, limpeza ou reparação, incluindo as respetivas datas e a identificação das pessoas que realizaram essas operações.
4. Os registos pertinentes devem servir de base para a avaliação da conformidade de um lote para efeitos de certificação e libertação.

Artigo 23.º

Outra documentação

1. As políticas e os procedimentos destinados a salvaguardar a qualidade do produto devem ser devidamente documentados, incluindo, nomeadamente:
- a) A formação;
 - b) A validação do processo de fabrico e dos métodos analíticos pertinentes;
 - c) A qualificação das instalações e do equipamento (incluindo serviços públicos essenciais e sistemas);
 - d) Os procedimentos ou as instruções para o manuseamento de materiais e produtos;
 - e) Os procedimentos de libertação e rejeição de materiais e produtos;
 - f) Os procedimentos de limpeza e respetiva validação, em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo V;
 - g) Os procedimentos relativos ao controlo da qualidade;
 - h) A manutenção e calibração do equipamento;

- i) A monitorização ambiental;
 - j) A investigação de desvios e da não conformidade;
 - k) Os procedimentos para o tratamento de reclamações relacionadas com a qualidade, bem como de recolhas ou devoluções de produtos;
 - l) Os procedimentos para a gestão de mudanças do processo de fabrico (controlo das mudanças);
 - m) As auditorias internas e as auditorias a fornecedores e subcontratantes;
 - n) A transferência de tecnologia, se aplicável.
2. Devem ser estabelecidos procedimentos operacionais claros para o principal equipamento de fabrico e de testagem.
3. Deve ser elaborado um dossiê principal do local para cada local de fabrico envolvido no fabrico de medicamentos veterinários, que deve fornecer uma descrição de alto nível das instalações, das atividades realizadas no local de fabrico e do sistema de qualidade implementado. O anexo VI estabelece um modelo desse dossiê.

Artigo 24.º

Períodos de conservação

1. A documentação relativa aos lotes deve ser conservada durante um ano após o termo do prazo de validade dos mesmos ou, pelo menos, cinco anos após a certificação do lote pela pessoa qualificada, consoante o que for mais longo.
2. A documentação crítica que sustenta as informações constantes da autorização de introdução no mercado deve ser conservada enquanto a autorização se mantiver em vigor, incluindo os dados em bruto pertinentes, como os relacionados com a validação ou a estabilidade. A remoção de determinada documentação, como os dados em bruto que sustentam os relatórios de validação ou de estabilidade, pode ser considerada aceitável se esses dados tiverem sido substituídos por um conjunto completo de novos dados. A justificação para tal deve ser documentada, tendo em conta os requisitos de conservação da documentação relativa aos lotes. No caso dos dados de validação do processo, os dados em bruto associados devem ser conservados durante, pelo menos, o mesmo período que os registos de todos os lotes cuja libertação tenha sido justificada com base nessa validação.
3. Para outros tipos de documentação, o período de conservação depende da atividade empresarial que a mesma sustenta.

Artigo 25.º

Integridade dos dados

1. Devem aplicar-se medidas adequadas para garantir a integridade dos dados a partir do momento em que estes são gerados e durante todo o período de conservação aplicável, nomeadamente:
- a) A adoção de medidas de proteção dos dados contra perdas acidentais ou danos, através de métodos apropriados, como a duplicação, a cópia de segurança e a transferência para outro sistema de armazenamento;
 - b) A aplicação de medidas para proteger os dados contra a adulteração ou a manipulação não autorizada. No caso dos sistemas informáticos, devem ser criados controlos adequados para limitar o acesso a pessoas autorizadas, incluindo, por exemplo, a utilização de chaves, cartões de acesso, códigos pessoais com palavra-passe ou dados biométricos ou uma restrição de acesso aos equipamentos informáticos e às áreas de armazenamento de dados. O tipo de controlos de segurança deve ser adaptado à criticalidade do sistema informático;
 - c) A aplicação de medidas para garantir a exatidão, exaustividade, disponibilidade e legibilidade dos documentos durante todo o período de conservação. As entradas manuscritas devem ser efetuadas de forma clara, legível e indelével.

As medidas adotadas devem ser proporcionais aos riscos e à criticalidade dos dados.

2. A emissão, revisão, substituição e retirada de todos os documentos devem ser controladas através da manutenção de um registo de todas as revisões (históricos de revisão).
3. Qualquer alteração a uma entrada num documento deve ser assinada e datada. A alteração deve permitir a leitura das informações originais. Quando apropriado, deve registar-se a razão para a alteração.

CAPÍTULO VI

PRODUÇÃO*Artigo 26.º***Requisitos gerais relativos à produção**

1. As operações de fabrico (incluindo as operações de acondicionamento) e os respetivos controlos devem seguir procedimentos claramente definidos, concebidos para garantir a qualidade do produto e o cumprimento dos requisitos estabelecidos na autorização de fabrico e na autorização de introdução no mercado pertinentes.
2. Devem ser validadas as fases de fabrico suscetíveis de afetar a qualidade ou a reprodutibilidade da produção, incluindo quaisquer mudanças significativas. É necessária uma revalidação periódica para garantir que esses processos de fabrico continuam a produzir os resultados pretendidos. A validação do processo deve cumprir os requisitos estabelecidos no anexo V.
3. Os processos de fabrico devem ser devidamente documentados, revistos com regularidade e melhorados sempre que adequado. Antes de aplicar qualquer mudança ao processo de fabrico, importa avaliar o seu impacto na qualidade do produto acabado e na coerência da produção. Nenhuma mudança das especificações e dos processos descritos no processo de apoio à autorização de introdução no mercado deve ser executada sem a aprovação prévia das autoridades competentes, com exceção das alterações que não exijam avaliação em conformidade com o artigo 61.º do Regulamento (UE) 2019/6.
4. Devem estar disponíveis recursos suficientes e adequados para a realização dos controlos durante o fabrico.
5. Há que evitar, tanto quanto possível, qualquer desvio em relação às instruções ou aos procedimentos. Caso ocorra um desvio, este deve ser aprovado por escrito por uma pessoa responsável, após avaliação do seu impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto, com a participação da pessoa qualificada, sempre que aplicável. Os desvios devem ser investigados de forma a identificar a sua causa profunda e aplicar medidas corretivas e preventivas adequadas.
6. O fabricante deve comunicar ao titular da autorização de introdução no mercado quaisquer restrições das operações de fabrico que possam resultar numa restrição anormal do fornecimento do medicamento veterinário.

*Artigo 27.º***Manuseamento de materiais e produtos**

1. O manuseamento dos materiais e produtos, incluindo os aspetos relacionados com a receção, a quarentena, a amostragem, o armazenamento, a rotulagem e o acondicionamento, deve ser efetuado em conformidade com procedimentos ou instruções escritos(as) e registado conforme adequado.
2. Todos os materiais recebidos devem ser verificados para garantir que a remessa corresponde à encomenda.
3. Os recipientes devem ser limpos sempre que necessário. Qualquer dano nos recipientes, bem como quaisquer outros problemas (por exemplo, indícios de adulteração do selo ou de violação da integridade do acondicionamento) suscetíveis de comprometer a qualidade do material, devem ser investigados, registados e comunicados ao serviço responsável pelo controlo da qualidade.
4. As condições de transporte dos produtos a granel, dos produtos intermédios e das amostras devem ser verificadas, de forma a garantir o cumprimento de quaisquer condições especificadas.
5. Após a receção, os materiais devem ser colocados de imediato em quarentena física ou administrativa, até que sejam libertados por uma pessoa responsável, uma vez que tenha sido realizada a verificação de que cumprem as especificações pertinentes. Sempre que uma entrega de materiais inclua lotes distintos, cada lote deve ser amostrado, testado e libertado separadamente.

6. Todos os materiais devem ser armazenados em condições apropriadas para garantir a sua qualidade e de forma ordenada, a fim de permitir a separação dos lotes (física ou eletrónica) e a rotação das existências.

7. Os recipientes devem ser adequadamente rotulados, devendo incluir as seguintes informações:

- a) A designação do produto e o código de referência interno, se aplicável;
- b) O número do lote atribuído no momento da receção;
- c) Se for caso disso, o estado do conteúdo (por exemplo, em quarentena, em testagem, libertado, rejeitado);
- d) Se for caso disso, um prazo de validade para além do qual é necessário o reensaio.

Se forem utilizados sistemas de armazenamento totalmente informatizados, não é necessário que todas as informações referidas nas alíneas a) a d) figurem de forma legível no rótulo.

8. Em todos os momentos durante o processo de fabrico, todos os materiais, recipientes para produtos a granel, elementos principais dos equipamentos e, se for caso disso, as salas utilizadas, devem estar rotulados ou identificados de outra forma, com indicação do produto ou material que está a ser processado, da respetiva dosagem (se aplicável) e do número do lote. Se pertinente, esta indicação deve mencionar também a fase de produção.

9. Devem ser tomadas precauções especiais no manuseamento de materiais ou produtos secos, a fim de impedir a geração e a disseminação de poeiras, sobretudo no caso de materiais altamente ativos ou sensibilizantes.

Artigo 28.º

Qualificação dos fornecedores e cumprimento das especificações

1. Os fornecedores de materiais utilizados no fabrico do medicamento veterinário são aprovados após verificação da sua adequação. No caso dos materiais críticos, a qualificação dos fornecedores é obrigatória. O nível de supervisão dos fornecedores deve ser proporcional aos riscos que os materiais individuais representam para a qualidade do produto.

2. Os requisitos de qualidade (especificações) dos materiais utilizados no fabrico de medicamentos veterinários devem ser acordados com o fornecedor e documentados.

3. A conformidade com os requisitos estabelecidos na autorização de introdução no mercado deve ser verificada através de testes adequados. O nível de supervisão e os outros testes exigidos devem ser proporcionais aos riscos. A estratégia de testagem deve ser justificada e deve incluir, no mínimo, o controlo de identidade de cada lote, por meio de testes realizados em amostras colhidas de todos os recipientes. A amostragem parcial dos recipientes só será aceitável se existirem procedimentos validados, baseados nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade, que garantam a correta rotulagem dos recipientes e que atendam aos potenciais riscos para a qualidade, por exemplo, por meio da qualificação do fornecedor.

Devem ser realizadas a intervalos adequados, em função dos riscos, análises completas das substâncias ativas e de outros materiais críticos, e os resultados devem ser comparados com os certificados de análise do fabricante ou do fornecedor, a fim de verificar a fiabilidade destes últimos. Os testes podem ser subcontratados. Se forem detetadas discrepâncias, deve ser iniciada uma investigação e tomadas as medidas adequadas. A aceitação dos certificados de análise do fabricante ou fornecedor do material deve ser suspensa até que essas medidas sejam aplicadas.

4. Antes de qualquer redução dos testes internos, é necessária experiência suficiente com o fornecedor ou fabricante de substâncias ativas em causa, incluindo a avaliação dos lotes previamente recebidos e o historial de conformidade. Qualquer mudança significativa dos processos de fabrico ou de testagem das substâncias ativas deve também ser considerada um fator relevante.

5. Devem ser realizadas auditorias nas instalações dos fabricantes e distribuidores de substâncias ativas com uma periodicidade adequada, seguindo uma abordagem baseada nos riscos, a fim de confirmar que cumprem as boas práticas de fabrico e de distribuição, bem como as especificações previstas. Deve ser prestada especial atenção à potencial contaminação cruzada proveniente de outros materiais presentes no local. Quaisquer lacunas devem ser claramente identificadas, e devem ser aplicadas medidas corretivas e preventivas, se for caso disso.

Artigo 29.º

Prevenção da contaminação cruzada

1. A produção de produtos não medicinais deve, em geral, ser evitada em áreas e com equipamento destinados à produção de medicamentos veterinários, a menos que sejam aplicadas medidas eficazes para prevenir a contaminação cruzada. Importa, concretamente, evitar a produção ou o armazenamento de substâncias químicas utilizadas em produtos biocidas e fitofarmacêuticos nas áreas utilizadas para o fabrico ou armazenamento de medicamentos veterinários, salvo se a mesma substância, e respetiva classe, for também utilizada no fabrico de medicamentos veterinários.
2. Sempre que sejam produzidos medicamentos veterinários numa área partilhada com produtos não medicinais, devem aplicar-se as boas práticas de fabrico de medicamentos nessa área.
3. Não podem ser realizadas operações em produtos diferentes de forma simultânea ou sequencial na mesma sala, a não ser que não haja risco de trocas acidentais ou de contaminação cruzada.
4. Antes de iniciar qualquer operação de fabrico, deve garantir-se que a área de trabalho e o equipamento estão limpos e livres de quaisquer materiais, produtos, resíduos de produtos ou documentos desnecessários para a operação em curso. Importa prevenir as trocas acidentais de materiais.
5. Em todas as fases da produção, os produtos e os materiais devem ser protegidos contra a contaminação microbiana e outros tipos de contaminação. O risco de contaminação cruzada deve ser avaliado em função das características do produto e do processo de fabrico. Deve ser avaliado o risco de contaminação cruzada acidental resultante da libertação não controlada de poeiras, gases, vapores, aerossóis, material genético ou organismos provenientes de substâncias ativas ou de outros materiais utilizados na produção, de resíduos presentes no equipamento e do vestuário dos operadores.
6. Devem ser adotadas medidas para evitar a contaminação cruzada, identificadas com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade. Entre as medidas a ponderar para prevenir a contaminação cruzada incluem-se:
 - a) A afetação de um local de fabrico completo ou de uma área de produção independente durante uma campanha de fabrico (separação no tempo), seguida de um processo de limpeza com eficácia validada;
 - b) A utilização de áreas separadas;
 - c) A utilização de sistemas fechados para o processamento e para a transferência de materiais ou produtos;
 - d) A utilização de adufas e diferenciais de pressão para confinar potenciais contaminantes transportados pelo ar a uma área específica;
 - e) A utilização de barreiras físicas, incluindo isoladores, como medidas de confinamento;
 - f) A afetação de equipamento específico ou de determinadas partes de equipamentos (por exemplo, filtros) a determinados tipos de produtos com um perfil de risco específico;
 - g) A utilização de tecnologias descartáveis de utilização única;
 - h) A aplicação de procedimentos validados de limpeza ou descontaminação adaptados às características específicas do produto e do processo de fabrico. Os procedimentos de limpeza ou descontaminação necessários, incluindo a respetiva frequência, devem ser determinados com base numa avaliação dos riscos;
 - i) Outras medidas organizativas adequadas, tais como a utilização de vestuário de proteção específico dentro das áreas onde são processados produtos com elevado risco de contaminação, a aplicação de medidas adequadas para o manuseamento de resíduos, água de enxaguamento contaminada e vestuário sujo, ou a imposição de restrições à circulação de pessoal.
7. A estratégia de controlo deve abranger todos os potenciais riscos, incluindo medidas a nível das instalações, do equipamento e do pessoal, controlos dos materiais utilizados no fabrico, aplicação de procedimentos eficazes de esterilização e desinfeção e sistemas de monitorização adequados. O conjunto das medidas aplicadas deve garantir a ausência de contaminação dos produtos fabricados no local de fabrico. Não se pode recorrer exclusivamente a processos terminais ou testes do produto acabado.

8. A eficácia das medidas aplicadas deve ser revista periodicamente, de acordo com os procedimentos estabelecidos. Esta avaliação deve conduzir à aplicação de medidas corretivas e preventivas sempre que necessário.

Artigo 30.º

Operações de acondicionamento

1. O nome e o número do lote do produto manuseado devem estar indicados em cada estação ou linha de acondicionamento.
2. Os recipientes destinados a enchimento devem estar limpos antes do enchimento. A rotulagem deve ser realizada, o mais rapidamente possível, após o enchimento e a selagem. Caso tal não seja possível, devem aplicar-se procedimentos adequados para evitar trocas acidentais ou erros de rotulagem.
3. O correto funcionamento das operações de impressão (por exemplo, códigos, prazos de validade) deve ser verificado e registado. As informações impressas e em alto-relevo nos materiais de acondicionamento devem ser claras e resistentes ao desvanecimento ou apagamento.
4. Devem ser realizadas verificações para garantir o correto funcionamento de todos os leitores eletrónicos de códigos, contadores de rótulos ou dispositivos semelhantes.
5. Devem ser aplicadas medidas adequadas para evitar trocas, como o armazenamento e transporte de rótulos pré-cortados e outros materiais impressos soltos em recipientes fechados separados. Deve prestar-se especial atenção à utilização de rótulos pré-cortados e quando a sobreimpressão é realizada fora da linha. Para minimizar o risco de trocas acidentais, geralmente são preferíveis rótulos em bobina aos pré-cortados.
6. Durante as operações de acondicionamento, os controlos do produto devem permitir a verificação dos seguintes elementos:
 - a) O aspeto geral das embalagens;
 - b) A confirmação de que as embalagens estão completas;
 - c) A utilização dos produtos e materiais de acondicionamento corretos;
 - d) A confirmação de que eventuais sobreimpressões estão corretas;
 - e) O funcionamento correto dos monitores da linha de acondicionamento.

As amostras retiradas da linha de acondicionamento não podem ser reintroduzidas.

7. Qualquer discrepância significativa ou invulgar observada durante a conciliação entre as quantidades de produto a granel e de materiais de acondicionamento e o número de unidades produzidas deve ser investigada e resolvida antes da libertação do produto.
8. Os materiais de acondicionamento primário ou materiais de acondicionamento impressos desatualizados ou obsoletos devem ser destruídos, devendo esse procedimento de eliminação ser registado. Se os materiais impressos não codificados forem devolvidos às existências, deve seguir-se um procedimento documentado.

Artigo 31.º

Materiais rejeitados, recuperados e devolvidos

1. Os materiais rejeitados devem ser claramente identificados como tal e armazenados separadamente em áreas restritas. Devem ser devolvidos ao fornecedor ou, se for caso disso, reprocessados ou destruídos. Quaisquer que sejam as medidas tomadas, estas devem ser aprovadas e registadas por pessoal autorizado.
2. O reprocessamento de materiais rejeitados só pode ser aceite a título excecional e desde que não haja repercussões na qualidade do produto final e que as especificações constantes da autorização de introdução no mercado sejam cumpridas. A recuperação de materiais conformes com as especificações exigidas, provenientes de um lote distinto, só é admissível depois de uma avaliação dos riscos, incluindo a avaliação de eventuais impactos no prazo de validade. Devem ser mantidos registos a esse respeito.
3. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado, ou no qual tenha sido incorporado um material reprocessado, deve ser avaliada pelo serviço responsável pelo controlo da qualidade.

4. Os produtos devolvidos que tenham deixado de estar sob o controlo do fabricante devem ser destruídos, a menos que a sua qualidade seja confirmada pelo serviço responsável pelo controlo da qualidade. Esta avaliação deve ter em conta a natureza do produto, o seu estado e historial, eventuais condições especiais de armazenamento e o tempo decorrido desde a sua emissão. Sempre que surjam dúvidas quanto à qualidade do produto, este não pode ser considerado apto para reemissão ou reutilização. Todas as ações realizadas devem ser registadas.

Artigo 32.º

Utilização de radiação ionizante

A utilização de radiação ionizante no fabrico de medicamentos veterinários deve cumprir os requisitos adicionais estabelecidos no anexo VII.

CAPÍTULO VII

CONTROLO DA QUALIDADE

Artigo 33.º

Requisitos gerais de controlo da qualidade

1. Deve ser criado e mantido um serviço responsável pelo controlo da qualidade, independente dos demais serviços.
2. O serviço responsável pelo controlo da qualidade deve dispor de recursos adequados, nomeadamente em termos de pessoal, instalações e equipamento, de modo a garantir a execução eficaz das atividades de controlo da qualidade, em função da natureza e da dimensão das operações de fabrico.
3. Cabe ao serviço responsável pelo controlo da qualidade assegurar que são realizados os testes pertinentes e que os materiais não são libertados para utilização, nem os produtos são libertados para venda ou fornecimento, sem que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. O serviço responsável pelo controlo da qualidade é, no mínimo, responsável pelas seguintes funções:
 - a) Definir, validar e aplicar os procedimentos de controlo da qualidade;
 - b) Supervisionar o controlo das amostras de referência e de retenção de materiais e produtos, se aplicável;
 - c) Assegurar a correta rotulagem dos recipientes de materiais e produtos;
 - d) Assegurar a monitorização da estabilidade dos produtos;
 - e) Participar na investigação de reclamações relacionadas com a qualidade dos produtos.

Todas as atividades referidas no primeiro parágrafo, alíneas a) a e), devem ser realizadas em conformidade com os procedimentos escritos e, se necessário, registadas.

4. O responsável pelo controlo da qualidade supervisiona todos os procedimentos de controlo da qualidade. Concretamente, é responsável pelas seguintes funções:
 - a) Aprovar as especificações, as instruções de amostragem, os métodos de testagem e outros procedimentos de controlo da qualidade;
 - b) Assegurar a realização dos testes necessários e a avaliação dos registos associados;
 - c) Garantir que são realizadas as validações apropriadas;
 - d) Aprovar ou rejeitar materiais utilizados na produção, produtos intermédios, produtos a granel e produtos acabados;
 - e) Assegurar a qualificação e a manutenção das instalações e do equipamento afetos ao controlo da qualidade;
 - f) Aprovar e monitorizar quaisquer laboratórios contratados.

5. O pessoal que participa no controlo da qualidade deve ter acesso às áreas de produção e a todos os documentos necessários à avaliação do controlo da qualidade, nomeadamente:

- a) As especificações;
- b) Os procedimentos que descrevem a amostragem e a testagem;
- c) Os relatórios de testes e certificados de análise;
- d) Os procedimentos de calibração e qualificação dos instrumentos e de manutenção do equipamento e respetivos registos;
- e) Os registos de validação dos métodos de testagem, se for caso disso;
- f) Os dados de monitorização ambiental relativos ao ar, à água e a outros serviços públicos essenciais, se necessário;
- g) Os procedimentos para a investigação de resultados fora das especificações e de resultados fora das tendências.

6. Os dados relevantes do controlo da qualidade, tais como os resultados dos testes, rendimentos e dados ambientais, devem ser avaliados de forma a permitir a avaliação das tendências. Caso sejam detetados dados fora das especificações ou tendências atípicas significativas, deve ser avaliado o seu possível impacto nos lotes presentes no mercado. Se, no seguimento dessa avaliação, se concluir que a qualidade do medicamento veterinário comercializado poderá estar comprometida ou que é previsível uma situação de rutura no fornecimento, as autoridades competentes devem ser informadas.

7. Antes de serem libertados para venda ou distribuição, os medicamentos veterinários acabados devem ser submetidos a um controlo da qualidade. Este deve abranger todos os fatores pertinentes, incluindo as condições de produção, os resultados dos testes durante o fabrico, uma análise da documentação relativa ao fabrico (incluindo o acondicionamento), a conformidade do produto acabado com as respetivas especificações e o exame da embalagem acabada final.

8. As atividades de controlo da qualidade podem ser subcontratadas, desde que sejam respeitados os requisitos estabelecidos no artigo 43.º. Sempre que os testes de materiais utilizados no fabrico dos medicamentos veterinários sejam subcontratados, cabe ao fabricante garantir a conformidade com os requisitos pertinentes em matéria de boas práticas de fabrico e com as especificações ou métodos previstos mediante a realização de auditorias, diretamente ou recorrendo a terceiros.

Artigo 34.º

Amostragem

1. Deve ser estabelecido um plano de amostragem que tenha em conta os riscos para a qualidade do medicamento veterinário e abranja os diferentes materiais utilizados no processo de fabrico, bem como as várias fases de produção.

2. As amostras devem ser representativas do lote de materiais ou produtos a partir dos quais são colhidas. A colheita de amostras deve ser realizada de acordo com procedimentos escritos que descrevam, pelo menos, os seguintes elementos:

- a) A quantidade de amostra a colher;
- b) O equipamento e os recipientes a utilizar;
- c) As precauções a observar para evitar a contaminação;
- d) Outras precauções a observar, em especial no caso de materiais esterilizados ou nocivos;
- e) As condições de armazenamento das amostras colhidas;
- f) As instruções de limpeza do equipamento utilizado.

3. O pessoal encarregado da colheita de amostras deve receber formação sobre:

- a) As técnicas e equipamentos de amostragem;
- b) Os riscos de contaminação cruzada;
- c) As precauções a tomar no que diz respeito a substâncias instáveis ou estéreis;
- d) A necessidade de registar qualquer ocorrência inesperada ou invulgar;
- e) Outros aspetos relevantes para a aplicação dos procedimentos de amostragem.

4. Os recipientes das amostras devem ostentar um rótulo que indique o conteúdo, o número do lote, a data de amostragem e os recipientes de onde se extraíram as amostras. Caso os recipientes sejam demasiado pequenos, pode ponderar-se a utilização de códigos de barras ou outros meios que permitam aceder a essas informações.

Os recipientes das amostras devem ser manuseados e armazenados de forma a minimizar o risco de trocas acidentais ou a deterioração do seu conteúdo. São aplicáveis as condições de armazenamento indicadas na autorização de introdução no mercado.

5. As amostras devem ser mantidas à disposição das autoridades competentes durante os seguintes períodos:

a) As amostras de referência e/ou de retenção de todos os lotes de medicamentos acabados são conservadas durante um período mínimo de um ano após o termo do prazo de validade. A amostra de referência é conservada no acondicionamento primário do medicamento acabado.

No entanto, no caso de apresentações de grande volume, se não for possível conservar amostras de cada lote no seu acondicionamento final, cabe ao fabricante garantir a conservação de um número suficiente de amostras representativas de cada lote utilizando recipientes do mesmo material que o recipiente imediato em que o produto é comercializado;

b) As amostras de referência dos materiais utilizados no fabrico de medicamentos veterinários, exceto solventes, gases ou água, são conservadas durante um período mínimo de dois anos após a libertação do medicamento. Esse período pode ser reduzido se o período de estabilidade desses materiais, tal como referido na especificação pertinente, for mais curto;

c) As amostras de materiais de acondicionamento são conservadas durante o prazo de validade do medicamento acabado em causa. Para o efeito, é aceitável conservar materiais impressos como parte das amostras de referência e/ou de retenção.

No caso dos produtos acabados, as amostras de referência e de retenção podem ser consideradas intercambiáveis.

6. As amostras de referência devem ter uma dimensão suficiente para permitir, pelo menos, duas situações em que o conjunto completo de controlos analíticos do lote é levado a cabo, em conformidade com a autorização de introdução no mercado.

7. Quando o titular da autorização de introdução no mercado não corresponder à entidade responsável pela libertação dos lotes, ou quando estejam envolvidos vários locais de fabrico ou de libertação de lotes, a responsabilidade pela recolha e armazenamento das amostras de referência e de retenção deve ser definida por escrito.

8. Deve ser assegurada a capacidade de realizar os testes necessários durante todo o período de vida útil do medicamento veterinário.

Artigo 35.º

Testes

1. Devem ser realizados testes para garantir que cada lote do produto acabado cumpre as especificações aplicáveis e está em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. Os testes devem ser realizados em fases adequadas da produção, de modo a controlar as condições determinantes para a qualidade do produto. Os métodos de testagem devem ser validados.

2. Devem ser mantidos os seguintes registos relacionados com os testes realizados:

a) O nome do material ou produto e, se aplicável, a forma de dosagem;

b) O número do lote e, se aplicável, o fabricante ou fornecedor;

c) As referências às especificações e procedimentos de testagem pertinentes;

d) Os resultados dos testes, incluindo observações e cálculos, e a referência a quaisquer certificados de análise;

e) As datas de realização dos testes;

f) A identificação das pessoas que realizaram os testes;

g) A identificação das pessoas que verificaram os testes e os cálculos, se aplicável;

- h) Uma declaração clara de aprovação ou rejeição (ou outra decisão relativa ao estatuto) e a assinatura datada da pessoa responsável;
- i) A referência ao equipamento utilizado.

3. Os padrões de referência devem ser adequados à finalidade a que se destinam. O seu estatuto de qualificação ou certificação deve ser documentado. Sempre que existam padrões de referência constantes de uma farmacopeia, provenientes de uma fonte oficialmente reconhecida, estes devem, de preferência, ser utilizados como padrões de referência primários, exceto em casos devidamente justificados. A utilização de padrões secundários deve ser documentada e a sua rastreabilidade em relação aos padrões primários deve ser demonstrada. Os materiais da farmacopeia devem ser utilizados para os fins descritos na respetiva monografia, salvo autorização em contrário da autoridade competente.

4. Os materiais utilizados nos testes de controlo da qualidade, tais como reagentes, meios de cultura, artefactos de vidro e padrões de referência, devem possuir qualidade adequada e ser utilizados de acordo com as instruções do fabricante, salvo justificação científica em contrário. O prazo de validade dos reagentes e dos meios de cultura deve constar do rótulo, juntamente com as condições específicas de armazenamento. Se necessário, deve ser realizada verificação da identidade ou testes apropriados após a receção ou antes da utilização.

5. Se for caso disso, os animais utilizados na testagem de componentes, materiais ou produtos devem ser submetidos a quarentena antes da sua utilização. Devem ser mantidos e controlados de forma a garantir a sua adequação à utilização prevista. Além disso, devem ser identificados, devendo manter-se registos que demonstrem o seu histórico de utilização.

6. As estirpes e os meios microbiológicos utilizados devem ser descontaminados em conformidade com um procedimento normalizado e eliminados de modo a prevenir a contaminação cruzada.

Artigo 36.º

Programa em prol da estabilidade contínua

1. Após a concessão da autorização de introdução no mercado, deve ser instituído um programa para verificar se, nas condições de armazenamento pertinentes especificadas na autorização de introdução no mercado e no acondicionamento destinado à introdução no mercado, o medicamento veterinário se mantém dentro das especificações durante o prazo de validade («programa em prol da estabilidade contínua»).

2. O programa em prol da estabilidade contínua deve ser descrito num protocolo escrito que especifique, nomeadamente, o número de lotes, os métodos de ensaio a utilizar, os critérios de aceitabilidade e os intervalos de ensaio. A metodologia aplicada no âmbito do programa em prol da estabilidade contínua pode divergir da abordagem utilizada para gerar os dados de estabilidade incluídos no pedido de autorização de introdução no mercado (por exemplo, frequência de testagem diferente), desde que tal se justifique.

3. Os estudos de estabilidade contínua devem, em geral, ser realizados no produto acabado tal como libertado pelo fabricante, salvo se for apresentada justificação adequada para uma abordagem diferente. Sempre que produtos intermédios ou produtos a granel sejam armazenados durante períodos prolongados, deve ponderar-se a inclusão, no programa em prol da estabilidade contínua, de lotes fabricados a partir de materiais armazenados durante períodos mais longos. Não é necessário realizar estudos de estabilidade ao produto reconstituído no âmbito do programa em prol da estabilidade contínua.

4. O número de lotes e a frequência dos testes devem ser adequados para permitir a análise de tendências e ter em conta os riscos identificados, nomeadamente mudanças significativas da produção, desvios significativos e operações de retransformação ou reprocessamento. Salvo se nenhum lote tiver sido produzido num determinado ano ou se justificar uma frequência diferente, deve ser incluído no programa em prol da estabilidade contínua, pelo menos uma vez por ano, um lote por dosagem e tipo de acondicionamento. Concretamente, sempre que a monitorização em prol da estabilidade contínua exigir a realização de ensaios em animais e não existirem técnicas alternativas adequadas, a frequência dos ensaios pode ser ajustada. Caso o protocolo o justifique do ponto de vista científico, podem ser aplicadas abordagens de agrupamento ou matrização.

5. Os resultados dos estudos de estabilidade contínua devem ser revistos periodicamente e disponibilizados ao pessoal-chave e, em especial, à pessoa qualificada. Deve ser conservado um resumo de todos os dados gerados.

*Artigo 37.º***Transferência técnica dos métodos de testagem**

1. Antes de transferir um método de testagem, o local de transferência deve verificar se esse método cumpre os termos da autorização de introdução no mercado e os requisitos regulamentares aplicáveis.
2. A transferência de métodos de testagem de um laboratório (laboratório de transferência) para outro laboratório (laboratório recetor) deve ser descrita num protocolo pormenorizado.
3. O protocolo deve incluir, nomeadamente, os seguintes elementos:
 - a) A identificação do teste a realizar e do método de testagem pertinente objeto de transferência;
 - b) A identificação de eventuais requisitos de formação específicos;
 - c) A identificação das normas e das amostras a testar;
 - d) A identificação de quaisquer condições especiais de transporte e armazenamento dos materiais de teste;
 - e) Os critérios de aceitabilidade.
4. Os desvios em relação ao protocolo devem ser investigados antes do encerramento do processo de transferência técnica. O relatório da transferência técnica deve documentar os resultados comparativos do processo e identificar as áreas que requerem uma nova revalidação do método de testagem, se for caso disso.

CAPÍTULO VIII

CERTIFICAÇÃO E LIBERTAÇÃO DE LOTES*Artigo 38.º***Pessoa qualificada**

1. Cada local de fabrico de medicamentos veterinários situado na União deve ter pelo menos uma pessoa qualificada.
2. Para cumprir a obrigação estabelecida no artigo 97.º, n.º 6, do Regulamento (UE) 2019/6, a pessoa qualificada deve, no mínimo, verificar os seguintes aspetos:
 - a) A origem e as especificações dos materiais utilizados no fabrico de medicamentos veterinários e os materiais de acondicionamento cumprem os termos da autorização de introdução no mercado;
 - b) As substâncias ativas foram fabricadas de acordo com as boas práticas de fabrico e distribuídas de acordo com as boas práticas de distribuição;
 - c) Quando aplicável, o estatuto de segurança viral e microbiana e o estatuto em relação às encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) de todas as matérias utilizadas no fabrico está em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado;
 - d) Todas as fases de fabrico, incluindo controlos e testes, foram realizadas em conformidade com a autorização de introdução no mercado, num local de fabrico autorizado no âmbito dessa autorização e em conformidade com as boas práticas de fabrico;
 - e) Todos controlos e verificações durante o fabrico exigidos, incluindo a monitorização ambiental, foram realizados e devidamente registados;
 - f) Os dados dos testes de controlo da qualidade do produto acabado demonstram a conformidade com as especificações aplicáveis ou, se for caso disso, com o programa de testes de libertação em tempo real;
 - g) Os dados de estabilidade contínua continuam a sustentar a certificação;
 - h) O impacto de qualquer desvio em relação ao processo de fabrico ou à testagem foi avaliado e quaisquer verificações e testes adicionais estão concluídos;
 - i) O impacto de qualquer mudança do processo de fabrico ou dos testes foi avaliado e foram concluídos quaisquer verificações e testes adicionais;

- j) As auditorias aos locais de fabrico e aos locais envolvidos no fabrico ou na testagem das substâncias ativas são compatíveis com a certificação do lote;
- k) As medidas relacionadas com a execução do fabrico ou dos testes subcontratados, tal como previsto nos acordos de subcontratação, estão em vigor;
- l) Todas as investigações sobre questões suscetíveis de afetar a qualidade do lote a certificar foram suficientemente concluídas para apoiar a certificação do lote;
- m) O programa de autoinspeção está ativo.

Embora seja responsável por garantir que as verificações previstas no primeiro parágrafo são efetuadas, a pessoa qualificada pode delegar essas tarefas em pessoal ou em terceiros devidamente formados.

3. A pessoa qualificada deve ter acesso a toda a documentação relevante relativa às etapas pelas quais assume responsabilidade, incluindo informações sobre a autorização de introdução no mercado necessárias para confirmar o cumprimento dos requisitos aplicáveis e dados pertinentes sobre todo o processo de fabrico do medicamento veterinário, incluindo eventuais atividades de importação.

4. Quando mais do que uma pessoa qualificada participa na avaliação de um lote de um medicamento veterinário, a repartição de responsabilidades entre elas, incluindo no que respeita à responsabilidade pela análise de eventuais desvios, deve estar claramente definida por escrito.

5. A pessoa qualificada pode basear-se em auditorias realizadas por terceiros que atestem o cumprimento das boas práticas de fabrico em locais de fabrico específicos. Nesses casos, aplicam-se os requisitos do artigo 43.º. A pessoa qualificada deve ter acesso a toda a documentação pertinente para a análise dos resultados da auditoria.

Para efeitos de aprovação do relatório de auditoria, a pessoa qualificada deve ter em conta o seguinte:

- a) Se o relatório de auditoria atende aos requisitos gerais relativos às boas práticas de fabrico, nomeadamente o sistema de gestão da qualidade e os procedimentos de produção e controlo da qualidade relacionados com o produto fornecido, com um nível de pormenor suficiente para confirmar a conformidade das atividades relevantes abrangidas pela auditoria com a autorização de introdução no mercado e as boas práticas de fabrico;
- b) No caso de atividades subcontratadas, se foi verificada a conformidade com a autorização de introdução no mercado e as boas práticas de fabrico.

Artigo 39.º

Certificação e libertação de lotes

1. Os lotes de medicamentos veterinários só podem ser libertados para venda ou para fornecimento ao mercado após certificação por uma pessoa qualificada — através de um relatório de controlo — confirmando que cada lote foi fabricado e testado em conformidade com os requisitos da autorização de introdução no mercado e com as boas práticas de fabrico. A certificação só pode ser efetuada pela pessoa qualificada do fabricante, conforme identificada na autorização de introdução no mercado. O anexo VIII apresenta um modelo de certificado para a libertação de lotes.

2. A pessoa qualificada só se pode basear nos testes de libertação em tempo real ou na libertação paramétrica se estiverem preenchidas as condições e os requisitos definidos no anexo IX.

3. A pessoa qualificada deve registar a certificação referida no n.º 1, para efeitos de prova, num registo ou num documento equivalente previsto para o efeito. Esse registo ou documento equivalente deve estar atualizado e permanecer à disposição da autoridade competente durante um ano após a data de validade do lote a que diz respeito ou durante pelo menos cinco anos após a certificação do lote pela pessoa qualificada, consoante o prazo que for mais longo.

4. A pessoa qualificada responsável pela certificação do lote de um medicamento veterinário pode assumir plena responsabilidade por todas as fases de fabrico do lote ou partilhar essa responsabilidade com outras pessoas qualificadas que tenham confirmado a conformidade de fases específicas do fabrico e do controlo de um lote.

Se um local de fabrico executar apenas operações parciais de fabrico, a pessoa qualificada nesse local deve, pelo menos, confirmar que essas operações foram realizadas em conformidade com as boas práticas de fabrico e com os termos do acordo escrito que define as operações pelas quais o local de fabrico é responsável. O fabrico parcial só pode ser realizado num local autorizado em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. O anexo VIII apresenta um modelo de confirmação de fabrico parcial.

5. Sempre que vários lotes de produtos acabados sejam originários do mesmo lote de produto a granel, a certificação dos diferentes lotes de produtos acabados pode basear-se nos testes de controlo da qualidade realizados a um lote certificado previamente, desde que tal se justifique com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade. A pessoa qualificada deve verificar, pelo menos, os seguintes elementos:

- a) Os requisitos pertinentes relativos ao armazenamento do produto a granel antes do acondicionamento foram cumpridos;
- b) O lote do produto acabado foi armazenado e, se for caso disso, transportado nas condições exigidas;
- c) A remessa permaneceu segura e sem sinais de adulteração durante o armazenamento ou o transporte;
- d) A identificação do produto foi estabelecida;
- e) As amostras testadas são representativas de todos os lotes de produto acabado derivados do lote de produto a granel.

6. A pessoa qualificada que certifique um lote de um medicamento veterinário em conformidade com o n.º 1 deve atribuir o estatuto de libertação a esse lote, por meio de uma notificação formal e inequívoca ao local de fabrico responsável pela libertação do medicamento.

7. Enquanto se aguarda a atribuição do estatuto de libertação referido no n.º 6, o lote deve permanecer no local de fabrico ou ser expedido sob quarentena para outro local de fabrico autorizado para o efeito. Devem ser instituídas salvaguardas que garantam que os lotes não certificados não são libertados. Essas salvaguardas podem ser físicas (utilizando a separação e a rotulagem) ou eletrónicas (através de sistemas informáticos validados). Sempre que os lotes não certificados forem transferidos entre locais de fabrico autorizados, devem manter-se as salvaguardas para evitar a sua libertação prematura.

Artigo 40.º

Considerações adicionais relativas às importações de medicamentos veterinários

1. Para efeitos de cumprimento da obrigação estabelecida no artigo 97.º, n.º 7, do Regulamento (UE) 2019/6, a certificação pela pessoa qualificada só pode ser efetuada após uma importação física. O local de importação física e o local da pessoa qualificada responsável pela certificação/confirmação devem ser autorizados em conformidade com o artigo 88.º, n.º 1, do Regulamento (UE) 2019/6.

2. A amostragem do produto importado deve ser totalmente representativa do lote. As amostras necessárias para a testagem do lote importado, bem como as amostras de referência e/ou de retenção, podem ser colhidas após a chegada à União ou ao local de fabrico no país terceiro, em conformidade com um procedimento documentado. As responsabilidades em relação à amostragem devem ser definidas num acordo escrito entre os locais de fabrico. As amostras colhidas fora da União devem ser expedidas em condições de transporte equivalentes às do lote que representam.

3. Se a amostragem for efetuada num local de fabrico de um país terceiro, o procedimento documentado a que se refere o n.º 2 deve ser justificado em conformidade com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade e deve incluir, pelo menos, os seguintes elementos:

- a) Auditorias das atividades de fabrico, incluindo a amostragem, no local de fabrico do país terceiro e avaliação das fases subsequentes de transporte do lote e das amostras, a fim de assegurar que as amostras são representativas do lote importado;

- b) Uma análise exaustiva que permita concluir que as amostras colhidas no país terceiro são representativas do lote após a importação, incluindo, pelo menos, os seguintes elementos:
 - uma descrição do processo de amostragem,
 - uma descrição das condições de transporte da amostra e do lote importado; quaisquer diferenças devem ser justificadas,
 - uma análise comparativa das amostras colhidas no país terceiro e das amostras colhidas após a importação. Em caso de discrepâncias ou resultados fora das tendências, estes devem ser documentados e investigados,
 - uma ponderação do intervalo de tempo entre a amostragem e a importação do lote e a produção de dados para apoiar limites definidos adequados;
- c) Deve ser efetuada uma análise periódica aleatória das amostras colhidas após a importação, a fim de justificar o recurso contínuo a amostras colhidas num país terceiro;
- d) As condições de armazenamento e de transporte do produto acabado e das amostras devem ser verificadas antes de se certificar qualquer lote;
- e) A documentação dos lotes fornecida pelo local de fabrico do país terceiro deve ser apresentada num formato e numa língua que sejam compreensíveis para o importador;
- f) A documentação pertinente relativa à encomenda e à entrega deve estar disponível para inspeção no local de fabrico responsável pela certificação;
- g) Se os lotes forem subdivididos e as quantidades parciais forem importadas separadamente, a conciliação das quantidades deve ser verificada e documentada. Qualquer discrepância deve ser investigada sob a responsabilidade da pessoa qualificada responsável pela certificação do lote;
- h) O local de fabrico responsável pela certificação deve assegurar que está em vigor um programa em prol da estabilidade contínua e que foram colhidas amostras de referência e de retenção. O programa em prol da estabilidade contínua pode ser executado nas instalações de fabrico de países terceiros.

4. O local de fabrico responsável pela certificação deve qualificar o fabricante do país terceiro e realizar uma monitorização periódica, nomeadamente através de auditorias no local, a fim de assegurar o cumprimento das boas práticas de fabrico e dos termos da autorização de introdução no mercado.

Artigo 41.º

Operações de reacondicionamento

A pessoa qualificada de um local de fabrico que apenas participe em operações de reacondicionamento deve certificar que o reacondicionamento foi efetuado em conformidade com os requisitos aplicáveis em matéria de boas práticas de fabrico.

Artigo 42.º

Tratamento de desvios não programados

Caso se verifique um desvio não programado relacionado com o processo de fabrico ou com os métodos de controlo analítico, uma pessoa qualificada só pode confirmar a conformidade ou certificar o lote se estiverem preenchidas as seguintes condições:

- a) As especificações relativas às substâncias ativas, aos excipientes, aos materiais de acondicionamento e ao produto acabado foram cumpridas;
- b) Existe uma avaliação aprofundada do impacto do desvio que corrobora a conclusão de que a ocorrência não tem repercussões negativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento;
- c) Se for caso disso, foi avaliada a necessidade de incluir os lotes afetados no programa em prol da estabilidade contínua.

CAPÍTULO IX

ATIVIDADES SUBCONTRATADAS

Artigo 43.º

Requisitos aplicáveis às atividades subcontratadas

1. A subcontratação de operações relacionadas com o fabrico ou o controlo de medicamentos veterinários deve ser efetuada por meio de um contrato escrito que preveja uma delimitação clara das responsabilidades de cada parte.
2. O fabricante («adjudicador») deve avaliar a adequação do contratante («adjudicatário») para exercer as atividades subcontratadas.
3. Cabe ao adjudicador assegurar que são transmitidas ao adjudicatário as informações adequadas para a execução das atividades subcontratadas e que este tem conhecimento de quaisquer problemas associados ao produto ou ao trabalho que possam constituir um perigo para as instalações, o equipamento, o pessoal ou para outros materiais ou produtos.
4. O contrato deve abranger os seguintes aspetos adicionais:
 - a) O adjudicatário deve respeitar as boas práticas de fabrico;
 - b) O adjudicatário deve permitir a realização de auditorias ou inspeções pelo adjudicador e pelas autoridades competentes em relação às atividades subcontratadas;
 - c) Todos os registos relacionados com as atividades subcontratadas, bem como as amostras de referência, devem ser transferidos para o adjudicador ou, em alternativa, ser-lhe-á concedido acesso aos mesmos;
 - d) O adjudicatário não pode subcontratar nenhuma das partes do trabalho que lhe sejam atribuídas nos termos do contrato sem autorização escrita do adjudicador.
5. O adjudicador deve rever e avaliar os registos e os resultados relacionados com as atividades subcontratadas e tomar as medidas pertinentes, se for caso disso.

CAPÍTULO X

DEFEITOS DE QUALIDADE E RECOLHA DE PRODUTOS

Artigo 44.º

Defeitos de qualidade

1. Deve ser instituído um sistema que garanta que todas as reclamações relacionadas com a qualidade, quer sejam recebidas oralmente ou por escrito, são registadas e cuidadosamente investigadas e que são aplicadas as ações adequadas, incluindo a recolha de medicamentos veterinários, se for caso disso.
2. O pessoal responsável pela gestão de reclamações relacionadas com a qualidade e investigações de defeitos de qualidade deve ser independente dos serviços de comercialização e venda, salvo justificação em contrário. Se a pessoa qualificada envolvida na certificação dos lotes em causa não participar na investigação, essa pessoa deve ser informada em tempo útil.
3. Devem ser desenvolvidos procedimentos operacionais que descrevam as medidas a tomar após a receção de uma reclamação relacionada com a qualidade. Esses procedimentos operacionais devem atender, pelo menos, ao seguinte:
 - a) A determinação da extensão do defeito de qualidade;
 - b) A avaliação dos riscos decorrentes do defeito de qualidade;
 - c) A identificação das potenciais causas profundas do defeito de qualidade ou, se essa causa não puder ser determinada, a razão mais provável para o mesmo;
 - d) A necessidade de medidas adequadas de minimização dos riscos;

- e) A necessidade de medidas corretivas ou preventivas;
 - f) A avaliação do impacto que qualquer ação de recolha poderá ter na disponibilidade do medicamento veterinário;
 - g) As comunicações internas e externas a efetuar.
4. Se o tratamento de reclamações relacionadas com a qualidade e suspeitas de defeitos de qualidade for gerido centralmente numa organização, as funções e responsabilidades relativas das partes em causa devem ser documentadas.
5. Se o medicamento veterinário for fabricado por uma entidade diferente do titular da autorização de introdução no mercado, o papel e as responsabilidades do fabricante, do titular da autorização de introdução no mercado e de qualquer outro terceiro relevante devem ser estabelecidos por escrito.
6. Sempre que é detetado um defeito de qualidade num lote, ou se existirem suspeitas de defeitos de qualidade, deve ponderar-se a necessidade de verificar outros lotes ou, se for caso disso, outros produtos, a fim de determinar se estes também foram afetados. Devem ser investigados os lotes que possam conter porções do lote ou componentes defeituosos.
7. As investigações relativas aos defeitos de qualidade devem incluir uma análise dos relatórios anteriores de defeitos de qualidade ou quaisquer outras informações pertinentes que indiquem problemas específicos ou recorrentes.
8. A prioridade durante uma investigação é assegurar que são tomadas medidas adequadas de minimização dos riscos. Todas as decisões e medidas adotadas devem refletir o nível de risco e ser documentadas. A eficácia das medidas corretivas e preventivas aplicadas deve ser monitorizada.
9. Os defeitos de qualidade devem ser comunicados atempadamente ao titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes também devem ser informadas em caso de confirmação de um defeito de qualidade suscetível de originar uma recolha do produto ou uma restrição anormal do fornecimento. Os desvios não programados, tal como descritos no artigo 42.º, não precisam de ser notificados.
10. As medidas destinadas a corrigir defeitos de qualidade devem ser proporcionais aos riscos e a prioridade deve ser a proteção dos animais tratados e a segurança dos utilizadores. Sempre que possível, as medidas a tomar devem ser previamente discutidas com as autoridades competentes em causa.

Artigo 45.º

Recolha de produtos

1. São estabelecidos procedimentos para a recolha de produtos, que devem incluir a forma como a recolha deve ser iniciada, quem deve ser informado em caso de recolha (incluindo as autoridades competentes) e a forma como o material recolhido deve ser tratado. Os respetivos papeis e tarefas do fabricante e do titular da autorização de introdução no mercado no que diz respeito à iniciação e organização das recolhas devem ser claramente definidos.
2. Importa garantir que as operações de recolha podem ser iniciadas rapidamente e a qualquer momento. Em certos casos, para proteger a saúde dos consumidores ou dos animais, pode ser necessário proceder à recolha dos produtos antes de se determinar a causa profunda ou a extensão total do defeito de qualidade.
3. A eficácia do procedimento de recolha deve ser avaliada periodicamente, quer durante quer fora do horário de expediente. Deve ser ponderada a possibilidade de realizar simulações de recolhas, cujo resultado deve ser documentado.
4. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente numa área segura enquanto se aguarda uma decisão sobre o seu destino. O progresso da recolha deve ser registado até que o procedimento de recolha seja encerrado e seja emitido um relatório final, incluindo uma conciliação entre as quantidades entregues e as quantidades recuperadas dos produtos ou lotes em causa.
5. Todas as autoridades competentes em causa devem ser informadas antes do início de uma recolha, a menos que seja necessária uma ação urgente para proteger a saúde dos consumidores ou dos animais. Devem ser igualmente informadas nos casos em que não seja proposta qualquer ação de recolha de um lote defeituoso por este ter expirado.
6. Para além das recolhas, existem outras ações de redução de riscos que podem ser ponderadas para gerir os riscos decorrentes de defeitos de qualidade, como a transmissão de informações adequadas aos profissionais de saúde. Essa linha de ação deve ser discutida com as autoridades competentes e por elas aprovada.

CAPÍTULO XI
DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 46.º

Entrada em vigor e aplicação

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de 16 de julho de 2026.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 17 de outubro de 2025.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO I

PRODUTOS ESTERILIZADOS E FABRICO ASSÉTICO

SECÇÃO I

ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Os requisitos adicionais estabelecidos no presente anexo aplicam-se ao fabrico de produtos esterilizados e de produtos em que é exigido o fabrico assético.

SECÇÃO II

PRINCÍPIOS GERAIS

- II.1. O fabrico de produtos esterilizados está sujeito a requisitos especiais, a fim de minimizar os riscos de contaminação microbiana, por partículas e por endotoxinas/pirogénios. Os seguintes aspetos devem ser especificamente ponderados:
- a) As instalações, o equipamento e os processos devem ser adequadamente concebidos, qualificados e/ou validados e, se for caso disso, objeto de verificação contínua. Deve ponderar-se a utilização de tecnologias adequadas (por exemplo, sistemas de barreira de acesso restrito, isoladores, sistemas robóticos, métodos rápidos/alternativos e sistemas de monitorização contínua), a fim de aumentar a proteção do produto contra potenciais fontes externas de contaminação microbiana, por endotoxinas/pirogénios e por partículas e contribuir para a rápida deteção de potenciais contaminantes no ambiente e no produto;
 - b) O pessoal deve possuir qualificações, experiência e formação adequadas, com especial destaque para os princípios relacionados com a proteção dos produtos esterilizados;
 - c) Os processos e sistemas de monitorização para o fabrico de produtos esterilizados devem ser concebidos, colocados em serviço, qualificados, monitorizados e regularmente revistos por pessoal com conhecimentos adequados (nomeadamente sobre aspetos relacionados com o processo e conhecimentos de engenharia e microbiológicos relevantes);
 - d) As matérias-primas e os materiais de acondicionamento devem ser devidamente controlados e testados de modo a garantir que a carga microbiana e de endotoxinas/pirogénios é adequada para a utilização;
 - e) Os processos associados ao acabamento e ao armazenamento de produtos esterilizados não podem comprometer a esterilidade do produto. Os aspetos a considerar a este respeito incluem a integridade dos recipientes e a manutenção de condições de armazenamento adequadas;
 - f) Todas as situações de não conformidade, tais como falhas nos testes de esterilidade, desvios na monitorização ambiental ou em relação aos procedimentos estabelecidos, devem ser devidamente investigadas antes da certificação/libertação do lote. A investigação deve determinar o potencial impacto no processo e na qualidade do produto e eventuais impactos noutros processos ou lotes. O motivo para incluir ou excluir um produto ou lote do âmbito da investigação deve ser claramente justificado e registado.
- II.2. Os processos, equipamentos, instalações e atividades de fabrico devem ser geridos de acordo com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade, a fim de identificar, avaliar e controlar de forma proativa os potenciais riscos para a qualidade. A monitorização ou os testes por si só, não são considerados suficientes para garantir a esterilidade.
- II.3. Cabe ao fabricante desenvolver uma estratégia de controlo da contaminação, a qual deve ser executada no local. A estratégia de controlo da contaminação deve ter por objetivo prevenir a contaminação através da identificação de todos os pontos críticos de controlo e da avaliação da eficácia de todos os controlos (de conceção, processuais, técnicos e organizacionais) e das medidas de monitorização aplicadas para gerir os riscos. A eficácia da estratégia de controlo da contaminação deve ser periodicamente revista e, se for caso disso, atualizada e deve conduzir a uma melhoria contínua dos métodos de fabrico e de controlo.

- II.4. Embora a estratégia de controlo da contaminação inclua uma série de medidas inter-relacionadas que são normalmente avaliadas, controladas e monitorizadas individualmente, a eficácia das medidas aplicadas deve ser avaliada no seu conjunto.
- II.5. O desenvolvimento da estratégia de controlo da contaminação exige conhecimentos técnicos e processuais pormenorizados. As potenciais fontes de contaminação são atribuíveis a detritos microbianos e celulares (por exemplo, pirogénios, endotoxinas), bem como a partículas (por exemplo, de vidro e outras partículas visíveis e não visíveis). Os elementos a considerar no âmbito de uma estratégia de controlo da contaminação incluem, nomeadamente:
- a conceção da instalação e dos processos, incluindo a documentação associada,
 - as instalações e o equipamento,
 - o pessoal,
 - os serviços públicos essenciais,
 - os controlos das matérias-primas, incluindo controlos durante o fabrico,
 - os recipientes dos produtos e fechos,
 - a aprovação dos principais fornecedores de componentes e dos prestadores de serviços críticos,
 - a gestão das atividades subcontratadas e disponibilidade/transferência de informações críticas entre as partes,
 - a validação de processos, incluindo a validação de processos de esterilização,
 - a manutenção preventiva: manutenção do equipamento, dos serviços públicos essenciais e das instalações (manutenção planeada e não planeada) de modo a minimizar o risco de contaminação,
 - a limpeza e desinfeção,
 - os sistemas de monitorização, incluindo uma avaliação da viabilidade da introdução de métodos alternativos cientificamente sólidos que otimizem a deteção da contaminação ambiental,
 - os mecanismos de prevenção: análise de tendências, investigação pormenorizada, determinação das causas profundas, medidas corretivas e preventivas e necessidade de instrumentos de investigação abrangentes,
 - a melhoria contínua com base nas informações obtidas do que precede.
- II.6. As eventuais mudanças dos sistemas existentes devem ser avaliadas relativamente a qualquer impacto na estratégia de controlo da contaminação antes e depois da sua aplicação.
- II.7. O fabricante deve tomar todas as medidas e precauções necessárias para garantir a esterilidade dos produtos fabricados nas suas instalações. Não se pode recorrer exclusivamente a processos terminais ou testes do produto acabado.

SECÇÃO III

INSTALAÇÕES

III.1. **Requisitos gerais**

- III.1.1. O fabrico de produtos esterilizados deve ser efetuado em salas limpas adequadas, cuja entrada deve ser feita através de antecâmaras que funcionem como adufas para o pessoal e de adufas para o equipamento e materiais.
- III.1.2. As salas limpas e as antecâmaras devem ser mantidas de acordo com uma norma de limpeza adequada e alimentados com ar que tenha passado por filtros com um grau de eficiência adequado. Os controlos e a monitorização devem ser justificados do ponto de vista científico e devem avaliar eficazmente o estado das condições ambientais das salas limpas, das adufas e das escotilhas de porta dupla.

- III.1.3. As diversas operações de preparação dos componentes, preparação dos produtos e enchimento devem ser levadas a cabo com as devidas medidas de separação técnicas e operacionais dentro da sala limpa ou das instalações, a fim de prevenir trocas e contaminação.
- III.1.4. Os sistemas de barreira de acesso restrito (RABS) ⁽¹⁾ ou isoladores podem minimizar a contaminação microbiana associada às intervenções humanas diretas na zona crítica ⁽²⁾. Por conseguinte, a sua utilização deve ser ponderada como parte da estratégia de controlo da contaminação; a utilização de abordagens alternativas deve ser justificada.
- III.1.5. Devem ser utilizadas as seguintes classes de sala limpa/zona:
- a) Classe A: para operações de risco elevado, como a linha de processamento assético, a zona de enchimento, o recipiente das rolhas, o acondicionamento primário aberto ou a realização de conexões asséticas sob a proteção do primeiro ar).
As condições de classe A são geralmente asseguradas através de uma proteção por fluxo de ar localizado, como estações de trabalho com fluxo de ar unidirecional ⁽³⁾ dentro de RABS ou isoladores. A manutenção do fluxo de ar unidirecional deve ser demonstrada e qualificada em toda a área de classe A. A intervenção direta (por exemplo, sem a proteção através do recurso a barreiras ou a tecnologias de portas com luvas) pelos operadores na área de classe A deve ser minimizada.
 - b) Classe B: trata-se da sala limpa circundante para operações de classe A durante a preparação e o enchimento asséticos (exceto quando se utilizam isoladores). As diferenças de pressão do ar devem ser continuamente monitorizadas. Pode ponderar-se a utilização de salas limpas de classe inferior à classe B quando se recorre a tecnologia de isoladores (ver secção III.3.3 do presente anexo).
 - c) Classes C e D: utilizadas em fases menos críticas do fabrico de produtos esterilizados submetidos a enchimento assético ou como ambiente circundante de isoladores. Podem também ser utilizadas para a preparação/enchimento de produtos submetidos a uma esterilização terminal.
- III.1.6. Nas salas limpas e nas zonas críticas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis e intactas, a fim de minimizar a libertação ou acumulação de partículas ou microrganismos.
- III.1.7. Para reduzir a acumulação de poeiras e facilitar a limpeza, não devem existir reentrâncias difíceis de limpar eficazmente. Importa, pois, reduzir ao mínimo os rebordos, as prateleiras, os armários e os equipamentos. As portas devem ser concebidas de modo a evitar reentrâncias que não possam ser limpas. Por este motivo, as portas de correr são geralmente indesejáveis.
- III.1.8. Os materiais utilizados nas salas limpas, tanto na construção da sala como nos artigos utilizados no seu interior, devem ser selecionados de modo a minimizar a geração de partículas e a permitir a aplicação repetida de agentes de limpeza, desinfetantes e esporicidas, conforme adequado.
- III.1.9. Os tetos devem ser concebidos e selados de modo a prevenir a contaminação proveniente do espaço acima dos mesmos.
- III.1.10. Não são permitidos lavatórios nem drenos nas áreas das classes A e B. Nas áreas das restantes classes, devem ser instaladas barreiras de ar entre a máquina ou o lavatório e os drenos. Os drenos no pavimento das salas limpas de classes inferiores devem estar equipados com válvulas sifonadas ou vedantes de água concebidos para evitar o refluxo, devendo ser regularmente limpos, desinfetados e sujeitos a manutenção.

⁽¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «sistema de barreira de acesso restrito» um sistema que proporciona um ambiente fechado, mas não totalmente selado, que satisfaz determinadas condições de qualidade do ar e que utiliza um compartimento de paredes rígidas e luvas integradas para separar o seu interior do ambiente circundante da sala limpa. As superfícies interiores do RABS são desinfetadas e descontaminadas com um agente esporicida. Os operadores utilizam luvas, fatos de proteção parciais, sistemas/portas de transferência rápida e outras portas de transferência integradas para efetuar manipulações ou transportar materiais para o interior do RABS. Dependendo do modelo, as portas raramente são abertas e apenas em condições estritamente predefinidas.

⁽²⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «zona crítica» um espaço dentro da área de processamento assético em que o produto e as superfícies críticas estão expostos ao ambiente.

⁽³⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «fluxo de ar unidirecional» um fluxo de ar que se desloca numa única direção, de forma robusta e uniforme, e a uma velocidade suficiente, para varrer de forma reprodutível as partículas da zona crítica de processamento ou ensaio.

- III.1.11. As salas limpas devem ser alimentadas com ar filtrado que assegure um fluxo de ar e/ou uma pressão positiva em relação ao ambiente circundante de classe inferior, em todas as condições operacionais, e que irrigue eficazmente o espaço. As salas adjacentes de classes diferentes devem manter uma diferença de pressão do ar de, pelo menos, 10 pascais (valor indicativo). Deve ser prestada atenção particular à proteção da zona crítica.
- III.1.12. Os requisitos acima referidos relativos ao abastecimento e às pressões do ar podem ser modificados sempre que tal se revele necessário para conter determinados materiais (por exemplo, produtos patogénicos, altamente tóxicos ou radioativos ou materiais virais ou bacterianos vivos). A modificação pode incluir adufas com pressurização positiva ou negativa que impeçam a contaminação das áreas circundantes por matérias perigosas. Se, por razões de confinamento, for necessário que o ar circule para uma zona crítica, esse ar deve provir de uma área da mesma classe ou de uma classe superior.
- III.1.13. Pode ser necessário assegurar a descontaminação das instalações [por exemplo, salas limpas e sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC)] e o tratamento do ar que sai de uma área limpa para algumas operações, com base numa avaliação dos riscos (por exemplo, no contexto da produção que envolva materiais patogénicos, altamente tóxicos ou radioativos ou materiais virais ou bacterianos vivos, quando exista um risco de propagação para o ambiente ou se tiver sido detetada contaminação).
- III.1.14. Os padrões de fluxo de ar no interior das salas limpas e zonas devem ser visualizados, devendo demonstrar-se que não ocorre entrada de ar proveniente de áreas de classe inferior para áreas de classe superior, nem circulação de ar a partir de áreas menos limpas (como o pavimento), dos operadores ou do equipamento, de forma a evitar a transferência de contaminação para as áreas de classe superior. Aplicam-se, em especial, os seguintes requisitos:
- a) Sempre que é necessário um fluxo de ar unidirecional⁴, devem ser realizados estudos de visualização para verificar a conformidade;
 - b) Ao transferir produtos enchidos e fechados para uma sala limpa adjacente de classe inferior através de um pequeno ponto de saída, os estudos de visualização do fluxo de ar devem demonstrar que não ocorre entrada de ar das salas limpas de classe inferior para a área de classe B;
 - c) Caso se verifique que a circulação do ar representa um risco de contaminação para a área limpa ou zona crítica, devem ser aplicadas medidas corretivas, como a melhoria da conceção;
 - d) Devem realizar-se estudos dos padrões de fluxo de ar tanto em repouso como em funcionamento (por exemplo, simulação de intervenções por parte do operador). Devem ser conservados registos de vídeo dos padrões de fluxo de ar. Os resultados dos estudos de visualização do ar devem ser documentados e devidamente tidos em conta aquando da elaboração do programa de monitorização ambiental da instalação.
- III.1.15. Devem ser instalados indicadores das diferenças de pressão do ar entre as salas limpas e/ou entre os isoladores e o respetivo ambiente circundante. Os valores-alvo e a criticalidade das diferenças de pressão do ar devem ser analisados no âmbito da estratégia de controlo da contaminação. As diferenças de pressão do ar identificadas como críticas devem ser continuamente monitorizadas e registadas. Deve existir um sistema de aviso que indique e avise instantaneamente os operadores de uma falha na alimentação de ar ou uma redução das diferenças de pressão do ar (abaixo dos limites definidos para os identificados como críticos). O sinal de aviso não pode ser ignorado sem uma avaliação, e deve estar disponível um procedimento que descreva as medidas a tomar aquando da emissão de um aviso. Sempre que forem definidos adiamentos de alarmes, estes devem ser avaliados e justificados. As restantes diferenças de pressão do ar devem ser monitorizadas e registadas com uma periodicidade adequada.
- III.1.16. As instalações devem ser concebidas de modo a permitir a observação das atividades de produção fora das áreas das classes A e B (por exemplo, através da instalação de janelas ou câmaras remotas com uma visão completa da área e a disponibilização de processos que permitam a observação e a supervisão sem entrada). Este requisito deve ser aplicado aquando da conceção de novas instalações ou durante a renovação de instalações existentes.

III.2. Transferência de equipamento e materiais e circulação de pessoal

- III.2.1. A transferência de equipamento e materiais para dentro e fora das salas limpas e das zonas críticas constitui uma das potenciais fontes de contaminação principais, pelo que devem ser aplicados controlos adequados. Em especial, a transferência de materiais, equipamento e componentes para áreas de classe A ou B deve seguir um processo unidirecional. Sempre que possível, os artigos devem ser esterilizados e transferidos para estas áreas através de esterilizadores de dupla porta (por exemplo, autoclaves de dupla porta ou fornos/túneis de despirogenização) fixados à parede. Quando a esterilização no momento da transferência não for possível, deve aplicar-se um procedimento validado que assegure o mesmo objetivo de impedir a introdução de contaminação (por exemplo, um processo eficaz de desinfecção durante a transferência, sistemas de transferência rápida para isoladores ou, no caso de substâncias gasosas ou líquidas, um filtro que retém bactérias). A remoção de artigos das áreas das classes A e B (por exemplo, materiais, resíduos ou amostras ambientais) deve seguir um processo unidirecional separado. Se tal não for possível, deve ponderar-se a separação temporal da circulação (entrada/saída de material) e devem ser aplicados controlos adequados para evitar potenciais contaminações.
- III.2.2. Apenas os materiais e equipamento que tenham sido incluídos numa lista aprovada, elaborada com base numa avaliação efetuada durante a validação do processo de transferência, devem ser transferidos para as áreas de classe A ou B através de uma adufa ou de uma escotilha de porta dupla. Quaisquer artigos não aprovados que tenham de ser transferidos devem ser pré-aprovados a título excecional.
- III.2.3. O material ou equipamento que circule de uma área de classe inferior ou não classificada para uma área limpa de classe superior deve ser sujeito a limpeza e desinfecção proporcionais aos riscos. O equipamento e os materiais (destinados a utilização na área de classe A) devem ser protegidos quando transportados através da área de classe B. Devem ser aplicadas e registadas medidas adequadas de avaliação e de mitigação dos riscos, incluindo um programa específico de desinfecção e de monitorização aprovado pelo serviço responsável pela garantia da qualidade.
- III.2.4. As adufas devem ser concebidas e utilizadas de forma a assegurar uma separação física e a minimizar a contaminação microbiana e a contaminação por partículas das diferentes áreas, devendo ser utilizadas tanto para o material como para o pessoal em circulação entre áreas de diferentes classes. Sempre que possível, as adufas utilizadas para a circulação de pessoal devem ser separadas das utilizadas para a circulação de materiais. Se tal não for possível, deve ponderar-se a separação temporal da circulação (pessoal/material). As adufas devem ser irrigadas eficazmente com ar filtrado, a fim de assegurar que a classe da sala limpa é mantida. A fase final da adufa deve apresentar, no estado «em repouso», a mesma classe de limpeza (em termos de partículas viáveis e totais) que a sala limpa à qual dá acesso. A utilização de antecâmaras separadas é desejável para a entrada e a saída de uma área de classe B. Quando tal não for possível, deve ponderar-se a separação temporal das atividades (entrada/saída). Em casos de risco elevado de contaminação, devem ser utilizadas antecâmaras distintas para a entrada e a saída das áreas de produção.
- III.2.5. Na conceção das adufas, deve ter-se em consideração os seguintes aspetos:
- Adufas para o pessoal ^(*): Em geral, as instalações de lavagem das mãos só devem ser disponibilizadas na primeira fase da antecâmara e não devem estar presentes nas antecâmaras com acesso direto a uma área de classe B.
 - Adufas para os materiais ^(*): A adufa e as escotilhas de porta dupla devem ser concebidas de modo a proteger o ambiente de classe superior, por exemplo através de irrigação eficaz com uma alimentação ativa de ar filtrado.

No caso das escotilhas de porta dupla e adufas (para os materiais e para o pessoal), as portas de entrada e de saída não podem ser abertas simultaneamente. Deve ser utilizado um sistema de bloqueio para as adufas que conduzem a áreas das classes A e B. Deve ser instalado pelo menos um sistema de aviso visual e/ou sonoro para as adufas que conduzem a áreas das classes C e D. Sempre que seja necessário para preservar a segregação da área, deve ser implementado um intervalo de tempo entre o fecho e a abertura das portas sujeitas a bloqueio.

^(*) Para efeitos do presente anexo, entende-se por «adufa para o pessoal» uma área de limpeza crescente utilizada para a entrada de pessoal (por exemplo, de uma área de classe D para uma área de classe C, ou de uma área de classe C para uma área de classe B).

^(*) Para efeitos do presente anexo, entende-se por «adufa para os materiais» uma área utilizada para a transferência de materiais e equipamento.

III.3. Tecnologias de barreira

III.3.1. Os isoladores, o RABS e os processos associados devem ser concebidos de modo a assegurar a proteção através da separação do ambiente de classe A em relação ao ambiente da sala circundante. Os perigos introduzidos pela entrada ou remoção de artigos durante o processamento devem ser minimizados através da aplicação de tecnologias adequadas ou sistemas validados.

III.3.2. A conceção da tecnologia e dos processos utilizados deve assegurar a manutenção de condições adequadas na zona crítica, de modo a proteger o produto exposto durante as operações.

a) Requisitos aplicáveis aos isoladores:

- a conceção dos isoladores abertos deve assegurar condições de classe A, sob a proteção do primeiro ar na zona crítica e com um fluxo de ar unidirecional que varre os produtos expostos durante o processamento e se desvia deles,
- a conceção dos isoladores fechados deve assegurar condições de classe A, com proteção adequada dos produtos expostos durante o processamento. O fluxo de ar pode não ser totalmente unidirecional em isoladores fechados em que se realizem operações simples. No entanto, qualquer fluxo de ar turbulento ⁽⁶⁾ não pode aumentar o risco de contaminação do produto exposto. Se as linhas de processamento estiverem incluídas em isoladores fechados, devem ser garantidas condições de classe A, sob a proteção do primeiro ar na zona crítica e com um fluxo de ar unidirecional que varre os produtos expostos durante o processamento e se desvia deles,
- os isoladores de pressão negativa só devem ser utilizados quando o confinamento do produto for considerado essencial (por exemplo, produtos radiofarmacêuticos), devendo ser aplicadas medidas especializadas de controlo dos riscos para garantir que a zona crítica não é comprometida.

b) Requisitos aplicáveis aos RABS: A conceção do RABS deve assegurar condições de classe A com fluxo de ar unidirecional e sob a proteção do primeiro ar na zona crítica. Deve ser mantido um fluxo de ar positivo da zona crítica para o ambiente circundante de apoio.

III.3.3. O ambiente circundante dos isoladores ou RABS deve minimizar o risco de transferência de contaminação.

a) Requisitos aplicáveis aos isoladores:

- a classificação do ambiente circundante deve basear-se numa avaliação dos riscos e ser justificada no âmbito da estratégia de controlo da contaminação. O ambiente circundante dos isoladores abertos deve, em geral, corresponder no mínimo à classe C, enquanto o ambiente circundante dos isoladores fechados deve corresponder no mínimo à classe D,
- as principais considerações a ter em conta ao realizar a avaliação dos riscos para a estratégia de controlo da contaminação de um isolador incluem o programa de biodescontaminação, o grau de automatização, o impacto das manipulações com luvas suscetíveis de comprometer a proteção do «primeiro ar» nos pontos críticos do processo, o impacto de uma eventual perda da integridade da barreira ou das luvas, os mecanismos de transferência utilizados e atividades como a instalação ou manutenção, que possam exigir a abertura de portas antes da biodescontaminação final do isolador. Sempre que sejam identificados riscos adicionais associados ao processo, deve ser aplicada uma classe superior ao ambiente circundante, exceto em casos devidamente justificados na estratégia de controlo da contaminação,
- devem ainda ser realizados estudos do padrão de fluxo de ar nas interfaces dos isoladores abertos, de modo a demonstrar a ausência de entrada de ar.

⁽⁶⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «fluxo de ar turbulento» ar cujo fluxo não é unidirecional. O ar turbulento em salas limpas deve irrigar estas áreas através de uma distribuição de fluxo misto e assegurar a manutenção de uma qualidade do ar aceitável.

- b) Requisitos aplicáveis aos RABS: o ambiente circundante do RABS utilizado para o processamento assético deve corresponder no mínimo à classe B e devem ser realizados estudos do padrão de fluxo de ar para demonstrar a ausência de entrada de ar durante as intervenções, incluindo quando da abertura das portas, se aplicável.

III.3.4. Os materiais utilizados nos sistemas de luvas (tanto para os isoladores como para os RABS) devem ter uma resistência mecânica e química adequada. A frequência da substituição das luvas deve ser definida na estratégia de controlo da contaminação.

- a) Requisitos aplicáveis aos isoladores:

- o teste de estanquidade do sistema de luvas deve ser realizado utilizando uma metodologia adequada, tendo em conta a utilização prevista e os riscos envolvidos. Estes testes devem ser realizados a intervalos definidos. Regra geral, os testes de integridade das luvas devem ser realizados pelo menos no início e no final de cada lote ou campanha. Dependendo da duração da campanha, podem ser necessários testes adicionais de integridade das luvas.

A monitorização da integridade das luvas deve incluir uma inspeção visual associada a cada utilização, bem como após qualquer manipulação que possa comprometer a integridade do sistema.

Para as atividades de processamento assético manual (ou seja, em que o operador mistura, enche, coloca e/ou sela manualmente um recipiente aberto contendo um produto esterilizado) em que é produzida uma única unidade ou um pequeno lote, a frequência da verificação da integridade pode basear-se noutros critérios, como o início e o fim de cada sessão de fabrico;

- o teste de integridade/estanquidade do sistema isolador deve ser realizado com uma periodicidade definida.
- b) Requisitos aplicáveis aos RABS: As luvas utilizadas numa área de classe A devem ser esterilizadas antes da instalação e esterilizadas ou eficazmente biodescontaminadas por um método validado antes de cada campanha de fabrico. Se, durante a operação, ocorrer exposição ao ambiente circundante, deve proceder-se a uma desinfeção utilizando uma metodologia aprovada após cada exposição. As luvas devem ser examinadas visualmente a cada utilização e submetidas a testes de integridade regulares.

III.3.5. Os métodos de descontaminação (limpeza e biodescontaminação e, quando aplicável, inativação de materiais biológicos) devem ser devidamente documentados. O processo de limpeza que antecede a fase de biodescontaminação é essencial, uma vez que quaisquer resíduos remanescentes podem inibir a eficácia do processo de descontaminação. Deve ser demonstrado que os agentes de limpeza e de biodescontaminação utilizados não têm um impacto negativo no produto produzido no RABS ou no isolador.

- a) Requisitos aplicáveis aos isoladores: O processo de biodescontaminação do interior deve ser automatizado, validado e controlado dentro de parâmetros de ciclo definidos e incluir um agente esporicida numa forma adequada (por exemplo, gás ou vapor). As luvas devem ser devidamente estendidas, com os dedos separados, a fim de assegurar o contacto com o agente. Os métodos utilizados (limpeza e biodescontaminação com esporicida) devem garantir que as superfícies interiores e a zona crítica do isolador ficam isentas de microrganismos viáveis.
- b) Requisitos aplicáveis aos RABS: A desinfeção com esporicidas deve incluir a aplicação de rotina de um agente esporicida utilizando um método validado e para o qual se tenha demonstrado que cobre todas as superfícies interiores e que assegura a criação de um ambiente adequado para o processamento assético.

III.4. Qualificação das salas limpas e do equipamento alimentado com ar limpo

III.4.1. As salas limpas e o equipamento alimentado com ar limpo, tais como unidades de fluxo de ar unidirecional ⁽⁷⁾, RABS e isoladores, utilizados no fabrico de produtos esterilizados/no fabrico assético devem ser qualificados de acordo com as características ambientais exigidas. Cada operação de fabrico exige um nível adequado de limpeza ambiental no estado operacional, a fim de minimizar o risco de contaminação do produto ou dos materiais manuseados. Devem também ser mantidos níveis adequados de limpeza nos estados «em repouso» e «em funcionamento».

III.4.2. As salas limpas e o equipamento alimentado com ar limpo devem ser qualificados em conformidade com o anexo V. Através da qualificação das salas limpas e do equipamento alimentado com ar limpo, avalia-se o nível de conformidade de uma sala limpa classificada ou do equipamento alimentado com ar limpo face aos requisitos aplicáveis, tendo em conta a utilização prevista ⁽⁸⁾. Fazem parte dos requisitos de qualificação (quando relevantes para a conceção/funcionamento da instalação):

- o teste de estanquidade e integridade do sistema de filtros instalado,
- os testes de fluxo de ar — volume e velocidade,
- a medição da diferença de pressão do ar,
- o teste e a visualização da direção do fluxo de ar,
- o nível de contaminação microbiana do ar e das superfícies,
- a medição da temperatura,
- a medição da humidade relativa,
- o ensaio de recuperação,
- o teste de estanquidade da área de confinamento.

III.4.3. A classificação da sala limpa faz parte da qualificação da mesma. Através da classificação da sala limpa, avalia-se o nível de limpeza do ar medindo a concentração total de partículas. As atividades de classificação devem ser programadas e realizadas de modo a evitar qualquer impacto no processo ou na qualidade do produto. Por exemplo, a classificação inicial deve ser realizada durante operações simuladas e a reclassificação durante operações simuladas ou durante a simulação do processo assético.

III.4.4. Para a classificação de uma sala limpa, deve medir-se a quantidade total de partículas de dimensão igual ou superior a 0,5 µm e a 5 µm. Esta medição deve ser efetuada tanto no estado «em repouso» como no estado «em funcionamento» no curso de operações simuladas, em conformidade com os limites especificados no quadro 1.

- O estado «em repouso» é a condição em que a instalação de todos os serviços públicos essenciais está concluída, incluindo qualquer AVAC em funcionamento, com o equipamento de fabrico principal instalado segundo as especificações, mas não operacional, e sem pessoal presente na sala.
- Os limites totais de partículas indicados no quadro 1 para o estado «em repouso» devem ser atingidos após um período de «limpeza», uma vez concluídas as operações e as atividades de verificação/limpeza da linha. O período de «limpeza» (valor indicativo inferior a 20 minutos) deve ser determinado durante a qualificação das salas, documentado e respeitado no âmbito de procedimentos para restabelecer um estado de limpeza qualificado em caso de perturbação durante o funcionamento.

⁽⁷⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «unidade de fluxo de ar unidirecional» uma câmara alimentada com fluxo de ar filtrado unidirecional. O conceito é equivalente a «unidade de fluxo de ar laminar».

⁽⁸⁾ Note-se que a qualificação das salas limpas é um processo distinto da monitorização ambiental.

- O estado «em funcionamento» é a condição em que a instalação da sala limpa está concluída, o sistema AVAC está totalmente operacional e o equipamento está instalado e a funcionar no modo de funcionamento definido pelo fabricante, com o número máximo de pessoal presente a realizar ou simular trabalhos operacionais de rotina.

Quadro 1

Concentração máxima de partículas totais permitida para classificação

Classe	Limites máximos para as partículas totais $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites máximos para as partículas totais $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	em repouso	em funcionamento	em repouso	em funcionamento
A	3 520	3 520	Não especificado ⁽¹⁾	Não especificado ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Não especificado ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Não predefinido ⁽²⁾	29 300	Não predefinido ⁽²⁾

⁽¹⁾ Uma classificação que inclua partículas de $5 \mu\text{m}$ pode ser considerada, se pertinente, em conformidade com a estratégia de controlo da contaminação ou as tendências históricas.

⁽²⁾ Para a classe D, os limites em funcionamento não são predefinidos. O fabricante deve estabelecer limites em funcionamento pertinentes com base numa avaliação dos riscos e em dados de rotina, se for caso disso.

- III.4.5. Para a classificação da sala limpa, deve cumprir-se o número mínimo de locais de amostragem e o seu posicionamento, conforme estabelecido na norma ISO 14644, parte 1. Para a área de processamento asséptico e o ambiente circundante (as áreas das classes A e B, respetivamente), devem considerar-se locais de amostragem adicionais, conforme adequado, tendo em conta os riscos, e devem avaliar-se todas as áreas críticas de processamento, como o ponto de enchimento e os recipientes das rolhas. Os locais de processamento críticos devem ser determinados com base numa avaliação dos riscos documentada e no conhecimento do processo e das operações a realizar na área.
- III.4.6. A velocidade do ar alimentado pelos sistemas de fluxo de ar unidirecional deve ser claramente justificada no protocolo de qualificação, incluindo o local de medição da velocidade do ar. A velocidade do ar deve ser concebida, medida e mantida de modo a garantir que uma circulação unidirecional de ar adequada confere proteção ao produto e aos componentes abertos na posição de trabalho (por exemplo, durante operações de risco elevado e em que o produto e/ou os componentes estão expostos). Os sistemas de fluxo de ar unidirecional devem proporcionar uma velocidade do ar homogénea numa gama entre 0,36 e 0,54 m/s (valor indicativo) na posição de trabalho, salvo indicação em contrário cientificamente justificada na estratégia de controlo da contaminação. Os estudos de visualização do fluxo de ar devem estar correlacionados com as medições da respetiva velocidade.
- III.4.7. O nível de contaminação microbiana das salas limpas deve ser determinado no âmbito da qualificação da sala limpa. O número de locais de amostragem deve basear-se numa avaliação dos riscos documentada e nos resultados obtidos a partir da classificação das salas, dos estudos de visualização do ar e do conhecimento do processo e das operações a realizar na área. Os limites máximos de contaminação microbiana durante a qualificação para cada classe são indicados no quadro 2. A qualificação deve incluir os estados «em repouso» e «em funcionamento».

Quadro 2

Nível máximo de contaminação microbiana permitido durante a qualificação

Classe	UFC da amostra de ar ⁽¹⁾ /m ³	Placas de sedimentação (diâmetro 90 mm) UFC/4 horas ⁽¹⁾ ⁽²⁾	Placas de contacto (diâmetro 55 mm) UFC/placa
A	Ausência de crescimento		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) Para efeitos do presente anexo, entende-se por «unidade formadora de colónias» ou «UFC» uma colónia única detetável com origem num ou mais microrganismos. As unidades formadoras de colónias são geralmente expressas em UFC por ml para amostras líquidas, UFC por m³ para amostras de ar e UFC por amostra para amostras capturadas em meio sólido, como placas de sedimentação ou de contacto.

(²) As placas de sedimentação devem estar expostas durante o período de funcionamento e ser mudadas, conforme necessário, após um máximo de 4 horas. O tempo de exposição deve basear-se em estudos de recuperação e não pode permitir a dessecação dos meios utilizados.

Nota 1: Todos os métodos indicados no quadro para uma classe específica devem ser utilizados para qualificar a área dessa classe específica. Se não for utilizado um dos métodos tabelados ou se forem utilizados métodos alternativos, a abordagem adotada deve ser devidamente justificada.

Nota 2: Os limites são aplicados utilizando UFC em todo o documento. Se forem utilizadas tecnologias diferentes ou novas que apresentem resultados em formatos diferentes das UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, sempre que possível, estabelecer uma correlação com os valores em UFC.

Nota 3: Para efeitos de qualificação do vestuário do pessoal, aplicam-se os limites indicados no quadro 6 para as placas de contacto e as luvas.

Nota 4: Os métodos de amostragem não podem constituir um risco de contaminação para as operações de fabrico.

III.4.8. A requalificação das salas limpas e do equipamento alimentado com ar limpo deve ser realizada periodicamente, segundo procedimentos definidos. A requalificação deve incluir, pelo menos, os seguintes elementos:

- a classificação da sala limpa (concentração total de partículas),
- o teste de integridade dos filtros finais,
- a medição do volume do fluxo de ar,
- a verificação da diferença de pressão do ar entre salas,
- o teste de velocidade do ar: este teste é obrigatório para áreas de enchimento alimentadas com um fluxo de ar unidirecional (por exemplo, no enchimento de produtos submetidos a uma esterilização terminal ou num ambiente circundante de uma área de classe A e de um RABS). No caso das áreas das classes B, C e D, a realização do teste de velocidade do ar deve basear-se numa avaliação dos riscos, que deve ser documentada no âmbito da estratégia de controlo da contaminação. Por último, para as classes com fluxo de ar unidirecional, o teste de velocidade do ar deve ser substituído por um ensaio de recuperação.

III.4.9. O intervalo de tempo máximo para a requalificação das áreas das classes A e B é de seis meses, ao passo que para as áreas das classes C e D o intervalo máximo para a requalificação é de 12 meses.

Além disso, após a conclusão de uma ação corretiva aplicada para retificar uma situação de incumprimento no equipamento ou nas instalações ou, se for caso disso, após mudanças do equipamento, das instalações ou dos processos, deve também ser efetuada uma requalificação adequada que inclua, pelo menos, os testes acima referidos. Exemplos de mudanças que exigem requalificação incluem a interrupção da circulação do ar com repercussões no funcionamento da instalação, mudanças na conceção da sala limpa ou nos parâmetros operacionais do sistema AVAC, ou atividades de manutenção com repercussões no funcionamento da instalação (por exemplo, mudança dos filtros finais).

III.5. Desinfecção

- III.5.1. Deve ser prestada especial atenção à desinfecção das salas limpas. Concretamente, as salas limpas devem ser cuidadosamente limpas e desinfetadas de acordo com um programa escrito. Deve utilizar-se mais do que um tipo de agente desinfetante para garantir que, quando estes têm modos de ação diferentes, a sua utilização combinada é eficaz contra bactérias e fungos. A desinfecção deve incluir a utilização periódica de um agente esporicida. Deve realizar-se uma monitorização periódica para avaliar a eficácia do programa de desinfecção e detetar alterações nos tipos de flora microbiana (por exemplo, organismos resistentes ao regime de desinfecção utilizado).

Para que a desinfecção seja eficaz, é necessário efetuar uma limpeza prévia para remover a contaminação das superfícies. Além disso, em alguns casos, deve ser aplicado um processo de limpeza para remover eficazmente os resíduos de desinfetantes.

- III.5.2. O processo de desinfecção deve ser validado. Os estudos de validação devem demonstrar que os desinfetantes são adequados e eficazes no modo de aplicação específico em causa e no tipo de material da superfície, ou num material representativo, se tal se justificar, e fundamentar os prazos de validade das soluções preparadas.
- III.5.3. Os desinfetantes e detergentes utilizados em áreas das classes A e B devem ser esterilizados antes da utilização. Os desinfetantes utilizados nas áreas das classes C e D também podem ter de ser esterilizados se a estratégia de controlo da contaminação o considerar apropriado. Se os desinfetantes e detergentes forem diluídos/ preparados pelo fabricante do produto esterilizado, tal deve ser feito de forma a prevenir a contaminação, devendo proceder-se à monitorização da contaminação microbiana. As diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos (e esterilizados, se aplicável) e só devem ser armazenadas durante o período definido pertinente. Se os desinfetantes e detergentes forem fornecidos «prontos a utilizar», os resultados dos certificados de análise ou de conformidade podem ser aceites, desde que a qualificação adequada do vendedor tenha sido devidamente concluída.
- III.5.4. Sempre que se utilize fumigação ou desinfecção a vapor (por exemplo, com peróxido de hidrogénio vaporizado) das salas limpas e das respetivas superfícies, a eficácia do agente de fumigação e do sistema de dispersão utilizados deve ser compreendida e validada.

SECÇÃO IV**EQUIPAMENTO**

- IV.1. Deve estar disponível uma descrição escrita e pormenorizada do equipamento (incluindo diagramas de processo e instrumentação, se for caso disso). Esta deve fazer parte do pacote de qualificação inicial e deve ser permanentemente atualizada.
- IV.2. Os requisitos de monitorização do equipamento devem ser estabelecidos no âmbito da qualificação. Os eventos de alarme do processo e do equipamento devem ser confirmados e avaliados quanto às tendências. A frequência com que os alarmes são avaliados deve basear-se na sua criticalidade (os alarmes críticos devem ser analisados imediatamente).
- IV.3. Na medida do possível, o equipamento, os acessórios e os serviços devem ser concebidos e instalados de modo que as operações, a manutenção e as reparações possam ser efetuadas fora da sala limpa. Se a manutenção tiver de ser efetuada na sala limpa e não for possível manter os padrões de limpeza e/ou de assepsia exigidos, devem ponderar-se precauções como a restrição do acesso à área de trabalho a pessoal especificado ou a criação de protocolos de trabalho e procedimentos de manutenção claramente definidos. Devem também ponderar-se outras operações de limpeza, desinfecção e monitorização ambiental. Se for necessário esterilizar o equipamento, a esterilização deve ser efetuada, sempre que possível, após a remontagem completa.
- IV.4. O processo de limpeza deve ser validado como sendo capaz de remover quaisquer resíduos ou detritos suscetíveis de ter um impacto negativo na eficácia do agente desinfetante utilizado e de minimizar a contaminação química, microbiana e por partículas do produto durante o processo e antes da desinfecção.

- IV.5. Para os processos assépticos, as partes em contacto direto e indireto com o produto devem ser esterilizadas. Para efeitos de cumprimento deste requisito, entende-se por «partes em contacto direto com o produto» as partes do equipamento que o produto atravessa, tais como as bombas ou agulhas de enchimento, ao passo que as «partes em contacto indireto com o produto» são as partes do equipamento que não estão em contacto com o produto, mas que podem entrar em contacto com outras superfícies esterilizadas que são críticas para a esterilidade global do produto (por exemplo, artigos esterilizados, tais como os recipientes e guias das rolhas, e componentes esterilizados).
- IV.6. Todos os equipamentos, como os esterilizadores, os sistemas de tratamento do ar (incluindo de filtração do ar) e os sistemas de água, devem ser objeto de qualificação, monitorização e manutenção planeada. Após a conclusão da manutenção, deve aprovar-se a retoma da sua utilização.
- IV.7. No caso de uma manutenção não planeada de equipamentos críticos para a esterilidade do produto, deve ser efetuada e registada uma avaliação do impacto potencial na esterilidade do produto.
- IV.8. Uma correia transportadora não pode passar por uma divisória entre uma área de classe A ou B e uma área de processamento com um nível inferior de limpeza do ar, a menos que a própria correia seja continuamente esterilizada (por exemplo, num túnel de esterilização).
- IV.9. Os contadores de partículas, incluindo os tubos de amostragem, devem ser qualificados. O diâmetro desses tubos e os respetivos raios de curvatura devem atender às especificações recomendadas pelo fabricante. O comprimento dos tubos não deve, em geral, ser superior a 1 metro, a menos que tal se justifique, e o número de curvas deve ser reduzido ao mínimo. Para efeitos de classificação, devem utilizar-se contadores de partículas portáteis com um tubo de amostragem curto. Em sistemas de fluxo de ar unidirecional, devem utilizar-se cabeças de amostragem isocinética⁽⁹⁾. Estas devem estar devidamente orientadas e posicionadas o mais perto possível da localização crítica, a fim de assegurar que as amostras são representativas.

SECÇÃO V

SERVIÇOS PÚBLICOS ESSENCIAIS

V.1. Requisitos gerais

- V.1.1. A natureza e a extensão dos controlos aplicados aos sistemas de serviços públicos essenciais devem ser proporcionais ao risco para a qualidade do produto associado ao serviço público essencial em causa. O impacto do serviço público essencial na qualidade do produto deve ser determinado através de uma avaliação dos riscos e documentado no âmbito da estratégia de controlo da contaminação.

Em geral, pode considerar-se que os seguintes serviços públicos essenciais estão associados a um risco mais elevado:

- serviços públicos essenciais que estão em contacto direto com o produto, por exemplo água para lavagem e enxaguamento, gases e vapor para esterilização,
- materiais de contacto que acabarão por fazer parte do produto,
- superfícies de contacto que entram em contacto com o produto,
- serviços públicos essenciais que afetam diretamente o produto de outro modo.

- V.1.2. Os serviços públicos essenciais devem ser concebidos, instalados, qualificados, utilizados, mantidos e monitorizados de forma a garantir que funcionam como previsto.

- V.1.3. Os resultados relativos aos parâmetros críticos e aos atributos críticos de qualidade dos serviços públicos essenciais de risco elevado devem ser objeto de uma análise das tendências periódica, a fim de assegurar que as capacidades do sistema continuam a ser adequadas.

⁽⁹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «cabeça de amostragem isocinética» uma cabeça de amostragem concebida para causar o mínimo distúrbio do ar, de modo a que entrem no bocal as mesmas partículas que teriam passado na zona se o bocal não estivesse presente [ou seja, condições de amostragem em que a velocidade média do ar que entra na sonda de amostragem é quase a mesma ($\pm 20\%$) que a velocidade média do fluxo de ar nesse local].

- V.1.4. Importa conservar registos relativos à instalação dos sistemas de serviços públicos essenciais ao longo de todo o ciclo de vida do sistema, incluindo desenhos e diagramas esquemáticos, materiais de construção e especificações do sistema. As informações importantes a conservar incluem:
- a direção do caudal, os declives, o diâmetro e comprimento das condutas,
 - as especificações dos tanques e reservatórios,
 - as válvulas, os filtros, os drenos, os pontos de amostragem e de utilização.
- V.1.5. Não podem existir tubos, condutas e outros serviços públicos essenciais nas salas limpas. Se tal for inevitável, devem ser instalados de modo a não criar reentrâncias, aberturas não seladas ou superfícies difíceis de limpar. Além disso, a instalação deve permitir a limpeza e desinfecção da superfície exterior dos tubos.
- V.2. **Sistemas de água** ⁽¹⁰⁾
- V.2.1. As estações de tratamento de água e os sistemas de distribuição de água devem ser concebidos, construídos, instalados, colocados em serviço, qualificados, monitorizados e mantidos de modo a evitar a contaminação microbiológica e a garantir uma fonte fiável de água de qualidade adequada. Em especial, importa tomar medidas para minimizar o risco de presença de partículas e endotoxinas/pirogénios e de contaminação/proliferação microbiana (por exemplo, declive das tubagens de modo a proporcionar uma drenagem completa e evitar troços mortos ⁽¹¹⁾). Se o sistema incluir filtros, deve ser prestada especial atenção à sua monitorização e manutenção.
- V.2.2. Os sistemas de água devem ser qualificados e validados de forma a manter níveis adequados de controlo físico, químico e microbiano, tendo em conta o efeito das variações sazonais.
- V.2.3. O fluxo de água nos sistemas de distribuição deve ser turbulento, a fim de minimizar o risco de aderência microbiana e consequente formação de biofilme. O caudal deve ser definido durante a fase de qualificação e monitorizado regularmente.
- V.2.4. A água para injeção deve ser produzida a partir de água que cumpra as especificações definidas durante o processo de qualificação e deve ser armazenada e distribuída de forma a minimizar o risco de crescimento microbiano (por exemplo, através da circulação constante a uma temperatura superior a 70 °C). Além disso, a água para injeção deve ser produzida por destilação ou por um processo de purificação equivalente, como a osmose inversa associada a outras técnicas adequadas, como a eletrodesionização (EDI), a ultrafiltração ou a nanofiltração.
- V.2.5. Se os tanques de água para injeção estiverem equipados com filtros de ventilação hidrofóbicos que retêm bactérias, estes filtros não podem ser uma fonte de contaminação e a sua integridade deve ser testada antes da instalação e após a utilização. Devem ser instituídos controlos para evitar a formação de condensação no filtro (por exemplo, através de aquecimento).
- V.2.6. Para minimizar o risco de formação de biofilme, a esterilização, desinfecção ou regeneração dos sistemas de água deve ser efetuada de acordo com um calendário predeterminado e como uma ação corretiva na sequência de resultados fora dos limites ou das especificações. Quando são utilizados produtos químicos para desinfetar um sistema de água, deve ser subsequentemente realizado um procedimento de enxaguamento/irrigação validado. Além disso, a água deve ser testada após a desinfecção/regeneração. Os resultados dos testes químicos devem ser verificados antes de o sistema de água voltar a ser utilizado e é necessário verificar se os resultados microbiológicos/relativos às endotoxinas estão dentro das especificações antes de os lotes fabricados utilizando água do sistema serem considerados para certificação/libertação.

⁽¹⁰⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «sistema de água» um sistema de produção, armazenamento e distribuição de água, geralmente conforme com um grau de pureza da farmacopeia específico (por exemplo, água purificada e água para injeção).

⁽¹¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «troço morto» uma extensão de um tubo sem circulação (no qual o fluido pode permanecer estático) que é superior a três diâmetros internos do tubo.

- V.2.7. Deve proceder-se a uma monitorização química e microbiológica contínua e regular dos sistemas de água, a fim de garantir que a água continua a cumprir os requisitos do compêndio. Os níveis de alerta devem ser definidos com base nos dados da qualificação inicial e reavaliados periodicamente, tendo em conta os dados obtidos durante as requalificações, monitorizações de rotina e investigações subsequentes. Deve ser realizada uma análise dos dados de monitorização contínua para identificar eventuais tendências adversas no desempenho do sistema. Os programas de amostragem devem basear-se nos dados de qualificação e devem ter em conta os potenciais locais de amostragem que representem o pior cenário, assegurando que é incluída diariamente pelo menos uma amostra representativa da água utilizada nos processos de fabrico, bem como quaisquer outros requisitos adicionais que poderão ser necessários em conformidade com a estratégia de controlo da contaminação. Para assegurar a recolha regular de amostras representativas de água para análise, os programas de amostragem devem abranger todos os pontos de saída e de utilização num intervalo especificado.
- V.2.8. Sempre que ocorra um desvio em relação aos níveis de alerta, tal deve ser documentado e analisado, nomeadamente mediante uma investigação, para determinar se esse desvio é um acontecimento único (isolado) ou se os resultados são indicativos de uma tendência adversa ou deterioração do sistema. Cada desvio que ultrapasse o limite de ação deve ser investigado para determinar as suas causas profundas prováveis e eventuais impactos na qualidade do produto e nos processos de fabrico.
- V.2.9. A água para os sistemas de injeção deve ser submetida a monitorização contínua, nomeadamente do carbono orgânico total (COT) e da condutividade, uma vez que este tipo de monitorização pode dar uma melhor indicação do desempenho global do sistema do que a amostragem pontual. A localização dos sensores deve basear-se no risco.
- V.2.10. A água utilizada na produção deve estar em conformidade com a monografia vigente da farmacopeia aplicável.
- V.3. **Vapor utilizado como agente esterilizante direto**
- V.3.1. A água de alimentação de um gerador de vapor puro (vapor limpo) deve ser devidamente purificada. Os geradores de vapor puro devem ser concebidos, qualificados e utilizados de forma a garantir que a qualidade do vapor produzido corresponde aos níveis definidos de produtos químicos e endotoxinas.
- V.3.2. O vapor utilizado como agente esterilizante direto deve ser de qualidade adequada e não pode conter um nível de aditivos suscetível de causar uma contaminação do produto ou do equipamento. No caso de geradores que fornecem vapor puro para esterilização direta de materiais ou superfícies que entram em contacto com o produto (por exemplo, cargas de autoclave com artigos duros e porosos), o condensado de vapor deve preencher os requisitos da monografia vigente da farmacopeia aplicável relativa à água para injeção (não é obrigatório realizar testes microbianos ao condensado de vapor). Deve também existir um calendário de amostragem adequado para garantir a obtenção periódica amostras representativas de vapor puro para análise. Outros aspetos da qualidade do vapor puro utilizado para esterilização devem ser avaliados periodicamente com base em parâmetros validados, incluindo, salvo justificação em contrário, os gases não condensáveis, o valor de secura (fração seca) e o sobreaquecimento.
- V.4. **Gases e sistemas de vácuo**
- V.4.1. Os gases que entram em contacto direto com o produto ou com as superfícies do recipiente primário devem ser de qualidade adequada em termos químicos, microbiológicos e de partículas. Todos os parâmetros relevantes, incluindo o teor de óleo e de água, devem ser especificados atendendo à utilização e ao tipo de gás e à conceção do sistema de produção de gás e, se for caso disso, devem cumprir a monografia vigente da farmacopeia aplicável ou o requisito de qualidade do produto.

- V.4.2. Os gases utilizados em processos asséuticos devem ser filtrados utilizando um filtro de esterilização ⁽¹²⁾ (com uma dimensão nominal dos poros não superior a 0,22 µm) no ponto de utilização. Se o filtro for utilizado por lotes (por exemplo, para filtrar o gás utilizado para cobrir produtos submetidos a enchimento assético) ou como filtro de ventilação do recipiente do produto, os resultados do teste de integridade devem ser revistos no âmbito do processo de certificação/libertação de lotes. Qualquer tubo ou conduta de transferência que esteja situado depois do filtro de esterilização final deve ser esterilizado. Quando são utilizados gases no processo, é necessário realizar uma monitorização microbiana do gás no ponto de utilização.
- V.4.3. Se o refluxo dos sistemas de vácuo ou de pressão representar um risco potencial para o produto, devem ser criados mecanismos para evitar esse refluxo quando o sistema de vácuo ou pressão estiver desligado.
- V.5. **Sistemas de aquecimento e arrefecimento e sistemas hidráulicos**
- V.5.1. Os principais equipamentos associados aos sistemas hidráulicos, de aquecimento e de arrefecimento devem, sempre que possível, estar situados fora da sala de enchimento. Devem ser instituídos controlos adequados para conter qualquer derrame ou contaminação cruzada associados aos fluidos do sistema.
- V.5.2. Devem ser criados sistemas adequados para garantir a deteção de quaisquer fugas desses sistemas que possam representar um risco para o produto (por exemplo, um sistema de indicação de fugas).

SECÇÃO VI

PESSOAL

- VI.1. Cabe ao fabricante assegurar a existência de pessoal suficiente, devidamente qualificado, formado e experiente no fabrico e na testagem de produtos esterilizados e de qualquer uma das tecnologias de fabrico específicas utilizadas nas operações de fabrico no local.
- VI.2. Apenas deve estar presente nas salas limpas o número mínimo de pessoal necessário. Importa determinar e documentar o número máximo de operadores nas salas limpas. Durante atividades como a qualificação inicial e a simulação do processo assético, deve ser devidamente ponderado o número máximo de operadores que podem estar presentes na sala limpa, de modo a não comprometer a garantia da esterilidade.
- VI.3. Todo o pessoal, incluindo os responsáveis pela limpeza, manutenção e monitorização e o pessoal com acesso a salas limpas, deve receber formação periódica sobre aspetos relevantes para o fabrico de produtos esterilizados/o fabrico assético, nomeadamente no que se refere à utilização de vestuário, às noções básicas de microbiologia e higiene, com especial destaque para as práticas a utilizar nas salas limpas, ao controlo da contaminação, às técnicas asséticas e à proteção dos produtos esterilizados (para os operadores que entram nas salas limpas de classe B e/ou intervêm em áreas de classe A) e às potenciais consequências para os animais tratados se o produto não estiver esterilizado/não cumprir as especificações de qualidade exigidas. O nível de formação deve basear-se na criticalidade da função e na área em que o pessoal trabalha.
- VI.4. O pessoal que acede às áreas das classes A e B deve receber formação sobre a utilização de vestuário assético e a adoção de comportamentos asséticos. A conformidade com os procedimentos de utilização de vestuário assético deve ser confirmada através de uma avaliação prévia ao início das suas funções e reavaliada periodicamente (pelo menos uma vez por ano). O processo de avaliação deve incluir a inspeção visual e avaliação microbiológica [utilizando locais de monitorização como dedos das luvas, antebraços, tórax e cobertura da cabeça (máscara/testa)].

⁽¹²⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «filtro de esterilização» um filtro que, quando devidamente validado, é capaz de eliminar, de um fluido ou gás, um determinado desafio microbiológico, resultando na produção de um efluente estéril. Em geral, a dimensão dos poros desses filtros é igual ou inferior a 0,22 µm.

- VI.5. O acesso não supervisionado às áreas das classes A e B onde são ou serão realizadas operações asséticas deve ser limitado a pessoal devidamente qualificado, que tenha obtido aprovação na avaliação da utilização de vestuário e tenha participado numa simulação bem-sucedida do processo assético.

O pessoal não qualificado não pode entrar em salas limpas de classe B ou de classe A em funcionamento. Se necessário, em casos excecionais, os fabricantes devem definir procedimentos escritos que descrevam o processo pelo qual o pessoal não qualificado pode entrar nas áreas das classes B e A. Uma pessoa autorizada do fabricante deve supervisionar o pessoal não qualificado durante as suas atividades e avaliar o impacto dessas atividades na limpeza da área. O acesso destas pessoas deve ser avaliado e registado.

- VI.6. Deve ser instituído um processo de desqualificação do pessoal com base em aspetos da avaliação contínua, na identificação de tendências adversas no programa de monitorização do pessoal e/ou após participação numa simulação de processo assético reprovada. Depois de desqualificado, o operador só poderá retomar as práticas asséticas uma vez concluída a sua participação em novas formações e a sua requalificação. Recomenda-se que a requalificação inclua a participação numa simulação do processo assético bem-sucedida no caso dos operadores que entram em salas limpas de classe B ou que realizam intervenções em áreas de classe A.

- VI.7. Padrões elevados de higiene pessoal e de limpeza são essenciais. Sempre que um problema de saúde suscetível de introduzir um perigo microbiano indevido é declarado pelo pessoal relevante ou se manifesta de outra forma, o acesso à sala limpa deve ser proibido. Os problemas de saúde e as medidas a tomar em relação ao pessoal suscetíveis de introduzir um perigo microbiano indevido devem ser documentados nos procedimentos aplicáveis.

- VI.8. O pessoal envolvido no manuseamento/processamento de materiais de origem humana/animal ou de culturas de microrganismos, com exceção dos utilizados no processo de fabrico em curso, ou noutras atividades que possam ter um impacto negativo na qualidade (por exemplo, contaminação microbiana), não pode entrar nas áreas limpas, a menos que tenham sido seguidos e documentados procedimentos de descontaminação e de entrada claramente definidos e eficazes.

- VI.9. Nas áreas limpas, não são permitidos relógios de pulso, maquilhagem, joias, outros artigos pessoais, como telemóveis, nem quaisquer outros artigos não essenciais. Podem ser aceitáveis dispositivos eletrónicos nas salas limpas, por exemplo telemóveis e tablets, desde que sejam fornecidos pelo fabricante exclusivamente para utilização nas salas limpas, e desde que sejam adequadamente concebidos para permitir uma limpeza e desinfeção proporcionais à classe da área em que são utilizados. A utilização e desinfeção desse equipamento devem ser incluídas na estratégia de controlo da contaminação.

- VI.10. O pessoal tem de utilizar o vestuário adequado para as salas limpas e lavar as mãos em conformidade com procedimentos escritos concebidos para minimizar a contaminação do vestuário utilizado na sala limpa e/ou a transferência de contaminantes para as áreas limpas.

- VI.11. O vestuário e a sua qualidade devem ser adequados ao processo e à classe da área de trabalho. O vestuário deve ser utilizado de forma a proteger o produto contra a contaminação. Quando o tipo de vestuário obrigatório tem de proteger o operador do produto, deve também garantir-se que a proteção do produto contra a contaminação não é comprometida.

A limpeza e a integridade do vestuário devem ser verificadas visualmente, imediatamente antes e depois da utilização do vestuário. A integridade do vestuário deve também ser verificada à saída. Antes da utilização de vestuário e proteção ocular esterilizados, é necessário verificar se estes foram submetidos ao processo de esterilização, se estão dentro do tempo de conservação especificado e se o acondicionamento não foi adulterado. O vestuário reutilizável (incluindo a proteção ocular) deve ser substituído se forem identificados danos ou numa frequência determinada durante os estudos de qualificação. A qualificação do vestuário deve ter em conta os requisitos necessários em matéria de testes do vestuário, incluindo os danos em peças de vestuário que não possam ser identificados apenas por inspeção visual.

VI.12. Apresenta-se a seguir uma descrição do vestuário normalmente necessário para cada a classe de limpeza:

a) Classe B (incluindo acesso/intervenções em áreas de classe A):

- antes de vestir o fato esterilizado, deve utilizar-se vestuário adequado, próprio para utilização sob o fato,
- durante a utilização do vestuário esterilizado, devem utilizar-se luvas devidamente esterilizadas, sem pó, de borracha ou de plástico,
- devem utilizar-se artigos esterilizados que cubram todo o cabelo (incluindo os pelos faciais) e, caso estejam separados do resto do fato, devem ser colocados dentro da gola do fato esterilizado,
- deve usar-se uma máscara e proteção ocular esterilizadas (por exemplo, óculos de proteção) para cobrir toda a pele facial e evitar a libertação de gotículas e partículas,
- deve usar-se calçado esterilizado adequado (por exemplo, cobre-botas),
- as pernas das calças devem ser colocadas dentro do calçado e as mangas devem ser colocadas dentro de um segundo par de luvas esterilizadas, utilizadas por cima do par que é calçado ao vestir o fato de proteção,
- o vestuário de proteção deve minimizar a libertação de fibras ou partículas e reter as partículas libertadas pelo corpo. A capacidade de libertação e retenção de partículas do vestuário deve ser avaliada durante a respetiva qualificação,
- as peças de vestuário devem ser embaladas e dobradas de modo a permitir que os operadores possam vestir as peças sem tocar na sua superfície exterior e evitar que a roupa toque no chão.

b) Classe C:

- deve cobrir-se o cabelo, a barba e o bigode,
- deve utilizar-se um fato de calças, simples ou de duas peças, apertado nos pulsos e de gola alta, e sapatos ou cobre-sapatos devidamente desinfetados, os quais devem minimizar a libertação de fibras e partículas,
- quando se realizam atividades que apresentam um risco de contaminação, pode ser necessário utilizar vestuário adicional nas áreas de classe C, nomeadamente luvas e máscara.

c) Classe D:

- deve cobrir-se o cabelo, a barba e o bigode,
- deve utilizar-se um fato de proteção geral e sapatos ou cobre-sapatos adequadamente desinfetados,
- devem tomar-se medidas adequadas para evitar qualquer entrada de contaminantes na área limpa, provenientes do exterior,
- quando se realizam atividades que apresentam um risco de contaminação, pode ser necessário utilizar vestuário adicional nas áreas de classe D, nomeadamente luvas e máscara.

VI.13. Cabe ao pessoal colocar o vestuário adequado para as salas limpas em antecâmaras com uma classe de limpeza adequada, a fim de assegurar a manutenção da limpeza do vestuário. Não se pode trazer vestuário de exterior, incluindo meias (exceto a roupa interior pessoal), para as antecâmaras que dão acesso direto a áreas das classes B e C. Além disso, antes de entrar nas salas de vestir que dão acesso às áreas das classes B e C, deve vestir-se um fato de calças próprio da instalação, de peça única ou de duas peças, que cubra todo o comprimento dos braços e das pernas, bem como proteções de sapatos próprias da instalação. Estes fatos e proteções de sapatos próprios da instalação não podem representar um risco de contaminação para a antecâmara nem para os processos.

- VI.14. Qualquer operador que entre nas áreas de classe B ou A deve utilizar vestuário de proteção limpo e esterilizado (incluindo proteção ocular e máscara) e de dimensão adequada, a cada entrada nessas áreas. O período máximo de utilização de um fato esterilizado antes de ter de ser substituído durante um turno deve ser definido no âmbito da qualificação do vestuário.
- VI.15. As luvas devem ser desinfetadas regularmente durante as operações. O vestuário e as luvas devem ser imediatamente mudados se ficarem danificados e representarem qualquer risco de contaminação para o produto.
- VI.16. O vestuário de área limpa reutilizável deve ser limpo numa lavandaria adequadamente separada das operações de produção, utilizando um processo qualificado que garanta que o vestuário não é danificado nem contaminado por fibras ou partículas durante o processo de lavagem repetida. A lavandaria utilizada não pode introduzir um risco de contaminação ou de contaminação cruzada. Após a lavagem e antes do embalamento, o vestuário deve ser inspecionado visualmente para detetar eventuais danos e limpeza aparente. Os processos de gestão do vestuário devem ser estabelecidos no âmbito do programa de qualificação do vestuário e incluir um número máximo de ciclos de lavagem e esterilização.
- VI.17. As atividades em áreas limpas que não sejam críticas para os processos de produção devem ser reduzidas ao mínimo, sobretudo quando estiverem em curso operações asséticas. A fim de evitar a libertação excessiva de partículas e organismos, a circulação do pessoal deve ser lenta, controlada e metódica. Os operadores que realizem operações asséticas devem respeitar sempre a técnica assética, evitando mudanças nas correntes de ar que possam introduzir ar de qualidade inferior na zona crítica. Além disso, a circulação adjacente à zona crítica deve ser restringida e a obstrução da trajetória do fluxo de ar unidirecional (primeiro ar) deve ser evitada.

SECÇÃO VII

PRODUÇÃO E TECNOLOGIAS ESPECÍFICAS

VII.1. **Produtos submetidos a uma esterilização terminal** ⁽¹³⁾

- VII.1.1. A preparação de componentes e materiais deve ser efetuada numa sala limpa de classe D, pelo menos, a fim de limitar o risco de contaminação microbiana, por endotoxinas/pirogénios e por partículas, para que o produto seja adequado para esterilização. No entanto, se o produto apresentar um risco elevado ou invulgar de contaminação microbiana (por exemplo, porque o produto favorece ativamente o crescimento microbiano, porque o produto tem de ficar armazenado por longos períodos de tempo antes do enchimento ou porque o produto não é processado principalmente em recipientes fechados), a preparação deve ser efetuada, no mínimo, num ambiente de classe C. A preparação de pomadas, cremes, suspensões e emulsões deve também ser efetuada, no mínimo, num ambiente de classe C antes da esterilização terminal.

Em derrogação do ambiente de classe C acima previsto, em casos excecionais, por exemplo, quando o processo de fabrico envolve a produção de pó/poeiras que não possa ser evitada por meios razoáveis, a preparação de produtos para esterilização terminal pode ser realizada num ambiente de classe D. Para a aplicação da preparação de produtos em ambiente de classe D neste caso excecional, o fabricante é obrigado a realizar uma avaliação dos riscos e a aplicar medidas adequadas para garantir que tal não tem repercussões negativas na qualidade do produto. Este processo deve ser documentado no âmbito da estratégia de controlo da contaminação.

- VII.1.2. Os recipientes e componentes do acondicionamento primário devem ser limpos utilizando processos validados para garantir que a contaminação por partículas e por endotoxinas/pirogénios, bem como a carga microbiana, são adequadamente controladas.

⁽¹³⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «esterilização terminal» a aplicação de um agente esterilizante letal ou de condições esterilizantes letais a um produto no seu recipiente final para atingir um nível predeterminado de garantia da esterilidade de 10^{-6} ou inferior (por exemplo, a probabilidade teórica de existir um único microrganismo viável na superfície ou no interior de uma unidade esterilizada é igual ou inferior a 1×10^{-6}).

- VII.1.3. O enchimento de produtos para esterilização terminal deve ser efetuado, pelo menos, num ambiente de classe C. No entanto, se o produto apresentar um risco invulgar de contaminação a partir do ambiente (por exemplo, se a operação de enchimento for lenta, se os recipientes tiverem uma abertura larga ou estiverem necessariamente expostos durante mais do que alguns segundos antes do fecho), o produto deve ser enchido num ambiente de classe A com, pelo menos, um ambiente circundante de classe C, a menos que sejam aplicadas medidas adicionais para garantir a ausência de repercussões negativas na qualidade do produto, caso em que a operação de enchimento deve ter lugar, no mínimo num ambiente de classe D.
- VII.1.4. A fim de reduzir o nível de carga microbiana e de partículas antes do enchimento do recipiente com o produto final, o processamento da solução a granel deve incluir, sempre que possível, uma fase de filtração com um filtro de retenção de microrganismos e deve ser definido um período máximo entre a preparação e o enchimento.
- VII.1.5. O quadro 3 apresenta exemplos de operações a realizar em ambientes das diferentes classes.

Quadro 3

Exemplos de operações e classes para operações de preparação e processamento com esterilização terminal

Classe A	Enchimento de produtos em caso de risco invulgar/elevado de contaminação microbiana, a menos que se possa justificar uma classe inferior em conformidade com a secção VII.1.3.
Classe C	Preparação de soluções em caso de risco invulgar/elevado de contaminação microbiana, a menos que a classe D possa ser justificada em conformidade com o segundo parágrafo da secção VII.1.1. Enchimento de produtos (exceto quando é exigida a classe A), a menos que a classe D possa ser justificada em conformidade com a secção VII.1.3.
Classe D	Preparação de soluções e componentes para posterior enchimento.

VII.2. Preparação e processamento asséuticos

- VII.2.1. O processo assético deve ser documentado no âmbito da estratégia de controlo da contaminação. Concretamente, devem ser identificados e avaliados os riscos associados ao processo assético, bem como quaisquer requisitos associados, e devem ser identificados controlos adequados, incluindo os critérios de aceitabilidade desses controlos, os requisitos de monitorização e a análise da sua eficácia. Os métodos e procedimentos para controlar esses riscos devem ser claramente descritos e aplicados. Os riscos residuais aceites devem ser formalmente documentados.
- VII.2.2. As precauções destinadas a minimizar a contaminação microbiana e a contaminação por endotoxinas/pirogénios e por partículas no local devem ser descritas na estratégia de controlo da contaminação e aplicadas durante a preparação do ambiente assético, durante todas as fases de processamento (incluindo as fases antes e depois da esterilização do produto a granel) e até que o produto seja selado no seu recipiente final. A presença de materiais suscetíveis de gerar partículas e fibras deve ser minimizado nas salas limpas.
- VII.2.3. Sempre que possível, deve ser utilizado equipamento como RABS, isoladores ou outros sistemas que reduzam a necessidade de intervenções críticas⁽¹⁴⁾ em áreas de classe A e minimizem o risco de contaminação. A robótica e a automatização dos processos também podem ser ponderadas para eliminar intervenções humanas críticas diretas (por exemplo, túnel de calor seco, carregamento automatizado do liofilizador ou esterilização em circuito fechado).
- VII.2.4. O quadro 4 apresenta exemplos de operações a realizar nas diferentes classes ambientais.

⁽¹⁴⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «intervenção crítica» uma intervenção na zona crítica.

Quadro 4

Exemplos de operações e classes para operações de preparação e processamento asséticos

Classe A	— Montagem assética do equipamento de enchimento. — Conexões feitas em condições asséticas (em que estão expostas superfícies esterilizadas que entram em contacto com o produto) depois do filtro de esterilização final. Sempre que possível, estas conexões devem ser esterilizadas mediante esterilização em circuito fechado. — Preparação e mistura asséticas. — Reposição de produtos a granel, recipientes e fechos estéreis. — Remoção e arrefecimento de artigos não protegidos (por exemplo, não acondicionados) dos esterilizadores. — Preparação e transporte de componentes de acondicionamento primário estéreis para a linha de enchimento assético, não embalados. — Enchimento assético, selagem de recipientes como ampolas, fecho de frascos para injetáveis, transferência de frascos para injetáveis abertos ou parcialmente rolhados. — Carregamento de um liofilizador.
Classe B	— Área circundante de apoio à área de classe A (quando não se utilize um isolador). — Transporte ou preparação, protegido em relação ao ambiente circundante, de equipamento, componentes e elementos acessórios para introdução numa área de classe A.
Classe C	— Preparação de soluções a filtrar, incluindo amostragem e dispensa.
Classe D	— Limpeza do equipamento. — Manuseamento de componentes, equipamento e acessórios após a limpeza. — Montagem de componentes, equipamento e acessórios limpos, antes da esterilização, sob fluxo de ar filtrado com filtro HEPA. — Montagem de sistemas de utilização única fechados e esterilizados utilizando dispositivos de conexão intrinsecamente estéreis ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «dispositivo de conexão intrinsecamente estéril» um dispositivo que reduz o risco de contaminação durante o processo de conexão; pode tratar-se de selagem mecânica ou de fusão.

VII.2.5. Para os produtos cuja formulação final não pode ser filtrada, devem ser ponderadas as seguintes medidas, conforme aplicável:

- todo o equipamento que entre em contacto com o produto e com os seus componentes deve ser esterilizado antes da utilização,
- todas as matérias-primas ou produtos intermédios devem ser esterilizadas(os) e adicionadas(os) de forma assética,
- as soluções ou produtos intermédios a granel devem ser esterilizadas(os).

VII.2.6. A desembalagem, a montagem e a preparação de equipamento, componentes e elementos acessórios esterilizados que entrem em contacto direto ou indireto com o produto devem ser tratados como um processo assético e realizados numa área de classe A com ambiente circundante de classe B. A instalação da linha de enchimento e o enchimento do produto devem ser tratados como um processo assético e realizados numa área de classe A com ambiente circundante de classe B. Quando for utilizado um isolador, o ambiente circundante deve cumprir os requisitos estabelecidos na secção III.3.3 do presente anexo.

VII.2.7. A preparação e o enchimento de produtos como pomadas, cremes, suspensões e emulsões devem ser realizados numa área de classe A com ambiente circundante de classe B quando o produto e os componentes estão expostos ao ambiente e se o produto não for posteriormente filtrado (através de um filtro de esterilização) ou submetido a uma esterilização terminal. Quando for utilizado um isolador ou RABS, o ambiente circundante deve cumprir os requisitos estabelecidos na secção III.3.3 do presente anexo.

- VII.2.8. As conexões asséticas devem ser realizadas numa área de classe A com ambiente circundante de classe B, exceto se forem subsequentemente esterilizadas em circuito fechado ou realizadas com recurso a dispositivos de conexão intrinsecamente estéreis que minimizem o risco de contaminação a partir do ambiente das imediações. Os dispositivos de conexão intrinsecamente estéreis devem ser concebidos de forma a mitigar o risco de contaminação. Quando for utilizado um isolador, o ambiente circundante deve cumprir os requisitos estabelecidos na secção III.3.3 do presente anexo.

As conexões asséticas devem ser devidamente avaliadas e a sua eficácia verificada.

- VII.2.9. As manipulações asséticas (incluindo com dispositivos de conexão não intrinsecamente estéreis) devem ser minimizadas através da utilização de soluções de engenharia de conceção, tais como equipamento pré-montado e esterilizado. Sempre que possível, as tubagens e o equipamento que entrem em contacto com o produto devem ser pré-montados e esterilizados em circuito fechado.

- VII.2.10. Deve ser criada uma lista das intervenções permitidas e qualificadas, tanto inerentes⁽¹⁵⁾ como corretivas, que podem ocorrer durante a produção. O tipo de intervenções inerentes e corretivas e os respetivos procedimentos devem ser previamente avaliados com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade e nos resultados da simulação do processo assético, e devem ser mantidos atualizados.

As intervenções devem ser cuidadosamente planeadas de forma a garantir que o risco de contaminação do ambiente, do processo e do produto é eficazmente minimizado, incluindo a avaliação de qualquer impacto nos fluxos de ar, nas superfícies críticas⁽¹⁶⁾ e nos produtos. Sempre que possível, devem ser aplicadas soluções de engenharia para minimizar as incursões dos operadores durante as intervenções. A técnica assética deve ser sempre respeitada, incluindo a utilização de instrumentos estéreis durante as manipulações.

As intervenções não autorizadas/não qualificadas só podem ser realizadas em circunstâncias excecionais, tendo devidamente em conta os riscos associados à intervenção e mediante autorização da unidade de qualidade. Além disso, os pormenores da intervenção efetuada devem ser registados, cuidadosamente avaliados pelo serviço responsável pela qualidade e devidamente tidos em conta durante a libertação de lotes.

- VII.2.11. As intervenções e as paragens devem ser registadas no registo do lote. Cada paragem da linha ou intervenção deve ser suficientemente documentada nos registos dos lotes, incluindo a hora, a duração do evento e os operadores envolvidos.

- VII.2.12. A duração de cada etapa da preparação e do processamento asséticos deve ser minimizada tanto quanto possível, e devem ser definidos tempos máximos validados, nomeadamente:

- o tempo de conservação entre a limpeza, a secagem e a esterilização do equipamento, dos componentes e dos recipientes,
- o tempo de conservação do equipamento, componentes e recipientes esterilizados antes da utilização e durante o enchimento/montagem,
- o tempo de conservação de um ambiente descontaminado, como um RABS ou isolador, antes da utilização,
- o tempo decorrido entre o início da preparação de um produto e a sua esterilização ou filtração através de um filtro de retenção de microrganismos (se aplicável), até ao final do processo de enchimento assético. É fixado um período máximo admissível para cada produto, tendo em conta a sua composição e o método de armazenamento,
- o tempo de conservação do produto esterilizado antes do enchimento,
- o tempo de processamento assético, e
- o tempo de enchimento.

⁽¹⁵⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «intervenções inerentes» as intervenções que fazem parte integrante do processo assético e que são necessárias para a instalação, o funcionamento de rotina ou a monitorização (por exemplo, montagem assética, reposição de recipientes, amostragem ambiental) e que estão previstas nos procedimentos operativos normalizados/nas instruções de trabalho pertinentes.

⁽¹⁶⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «superfície crítica» uma superfície que pode entrar diretamente em contacto com ou afetar diretamente a esterilidade/ausência de contaminação de um produto ou dos seus recipientes ou fechos.

- VII.2.13. As operações asséticas (incluindo a simulação do processo assético) devem ser monitorizadas regularmente por pessoal com competências específicas no processamento assético, a fim de verificar o correto desempenho das operações, incluindo o comportamento do operador na sala limpa, e de resolver práticas inadequadas, caso sejam detetadas.

VII.3. Atividades de acabamento

- VII.3.1. Os recipientes de acondicionamento primário abertos devem ser mantidos em condições de classe A, com o ambiente circundante adequado para a tecnologia, tal como descrito na secção III.3.3. No caso dos frascos para injetáveis parcialmente rolhados ou das seringas pré-cheias, aplicam-se igualmente as considerações adicionais estabelecidas na secção VII.7.6.

- VII.3.2. Os recipientes finais devem ser fechados por métodos devidamente validados.

- VII.3.3. Se os recipientes finais forem fechados por fusão — por exemplo, no caso dos recipientes fechados por sopro/enchimento/selagem ou por formação/enchimento/selagem, dos sacos para uso parentérico, de pequeno e grande volume, ou das ampolas de vidro ou de plástico — os parâmetros e variáveis críticos que afetam a integridade do selo devem ser definidos e eficazmente controlados e monitorizados durante as operações.

As ampolas de vidro, as unidades de sopro/enchimento/selagem e os recipientes de pequeno volume (≤ 100 ml) fechados por fusão devem ser submetidos a testes de integridade com uma frequência de 100 % utilizando métodos validados. No caso dos recipientes de grande volume (> 100 ml) fechados por fusão, uma amostragem reduzida pode ser aceitável, desde que cientificamente justificada com base em dados que demonstrem a coerência do processo existente e um elevado nível de controlo do processo. A inspeção visual não é um método de teste de integridade aceitável.

- VII.3.4. Devem ser colhidas e testadas amostras de produtos que utilizem sistemas de fecho diferentes da fusão, utilizando métodos validados. A frequência dos ensaios deve basear-se no conhecimento e na experiência existentes relativamente ao recipiente e aos sistemas de fecho utilizados. O plano de amostragem deve ser cientificamente justificado e basear-se em informações como a gestão do fornecedor, as especificações dos componentes de acondicionamento e o conhecimento do processo.

- VII.3.5. Os recipientes selados sob vácuo devem ser testados quanto à manutenção do vácuo após um período predeterminado adequado, antes da certificação/libertação e durante o prazo de validade.

- VII.3.6. A validação da integridade do fecho do recipiente deve ter em conta quaisquer requisitos de transporte ou expedição que possam comprometer a integridade do recipiente (por exemplo, por descompressão ou temperaturas extremas).

- VII.3.7. Se o equipamento utilizado para apertar as cápsulas de fecho dos frascos para injetáveis tiver potencial para gerar grandes quantidades de partículas não viáveis, devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação por partículas, nomeadamente a colocação do equipamento numa estação fisicamente separada, equipada com um sistema adequado de extração de ar.

- VII.3.8. A colocação de cápsulas de fecho em frascos para injetáveis de produtos submetidos a enchimento assético pode ser realizada como um processo assético utilizando cápsulas de fecho esterilizadas ou como um processo limpo fora da área de processamento assético. Se esta última abordagem for adotada, os frascos para injetáveis devem ser protegidos por condições de classe A até ao ponto de saída da área de processamento assético; depois disso, os frascos para injetáveis rolhados devem ser protegidos com uma alimentação de ar de classe A ⁽¹⁷⁾ até a cápsula de fecho ter sido apertada. O ambiente circundante de apoio da alimentação de ar de classe A deve satisfazer, pelo menos, os requisitos da classe D.

Se for realizada manualmente, a colocação das cápsulas de fecho deve ocorrer em condições de classe A, quer num isolador adequadamente concebido, quer numa área de classe A com ambiente circundante de classe B.

⁽¹⁷⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «alimentação de ar de classe A» o ar que passou através de um filtro qualificado como capaz de produzir ar de qualidade da classe A em termos de partículas totais, mas em que não é exigida a monitorização contínua das partículas totais nem a conformidade com os limites de monitorização de classe A no que se refere a partículas viáveis.

- VII.3.9. Se a colocação das cápsulas de fecho num produto submetido a enchimento assético for realizada como um processo limpo com proteção através de uma alimentação de ar de classe A, os frascos para injetáveis com rolhas em falta ou deslocadas devem ser rejeitados antes da colocação da cápsula de fecho. Devem existir métodos automatizados e devidamente qualificados para a deteção da altura da rolha.
- VII.3.10. Sempre que seja necessária intervenção humana na estação de colocação das cápsulas de fecho, devem ser utilizadas medidas tecnológicas e organizativas adequadas para evitar o contacto direto com os frascos para injetáveis e minimizar a contaminação. Os RABS e os isoladores podem ter utilidade para assegurar as condições exigidas.
- VII.3.11. Todos os recipientes enchidos com preparações parentéricas devem ser inspecionados individualmente para detetar contaminação por agentes estranhos ou outros defeitos. Durante a qualificação, deve ser efetuada uma classificação dos defeitos, incluindo a sua criticalidade, com base no risco e nos conhecimentos históricos. Os fatores a considerar incluem, nomeadamente, o impacto potencial do defeito no animal tratado e a via de administração. Deve ser criada uma biblioteca de defeitos que reúna todos os tipos conhecidos de defeitos e que deve ser utilizada para a formação do pessoal responsável pela produção e pela garantia da qualidade.

Os defeitos críticos devem ser identificados à partida e não durante a posterior amostragem e inspeção de recipientes aceitáveis. Qualquer defeito crítico identificado posteriormente deve desencadear uma investigação, uma vez que tal indica uma possível falha do processo de inspeção inicial.

Devem ser investigados os lotes que apresentem níveis invulgares de defeitos em comparação com os números de defeitos de rotina para o processo (com base em dados de rotina e em dados sobre as tendências).

- VII.3.12. Quando as inspeções são realizadas manualmente, importa assegurar condições adequadas e controladas em termos de iluminação e de ambiente. As taxas de inspeção devem ser devidamente controladas e qualificadas. Os operadores que realizam a inspeção devem ser submetidos a qualificação para a inspeção visual (utilizando lentes corretivas, caso estas sejam habitualmente utilizadas) pelo menos uma vez por ano. A qualificação deve ser realizada utilizando amostras adequadas dos conjuntos de bibliotecas de defeitos do fabricante e tendo em conta os piores cenários (por exemplo, tempo de inspeção, velocidade da linha se o produto for transferido para o operador por um sistema de correia transportadora, dimensão do recipiente ou nível de fadiga) e deve também incluir testes de acuidade visual. As condições de trabalho devem ser adequadas para reduzir os elementos que causem distração e, a fim de minimizar o nível de fadiga do operador, devem ser feitos intervalos frequentes de duração adequada.
- VII.3.13. Caso sejam utilizados métodos automatizados de inspeção, o processo deve ser validado para detetar defeitos conhecidos (que possam afetar a qualidade ou a segurança do produto). O desempenho dos métodos automatizados deve ser igual ou superior ao dos métodos de inspeção manual. O desempenho do equipamento deve ser posto à prova utilizando defeitos representativos, antes do início e a intervalos regulares ao longo do lote.
- VII.3.14. Os resultados da inspeção devem ser registados e os tipos e número de defeitos devem ser alvo de análise de tendência. Os níveis de rejeição relativos aos vários tipos de defeito devem também ser objeto de uma análise de tendências com base em princípios estatísticos. Caso se observem tendências adversas, deve ser avaliado o impacto nos lotes já disponíveis no mercado.

VII.4. **Esterilização**

VII.4.1. *Requisitos gerais*

- VII.4.1.1. Sempre que possível, os produtos acabados devem ser submetidos a uma esterilização terminal, utilizando um processo de esterilização validado e controlado, uma vez que tal proporciona uma maior garantia de esterilidade do que um processo de esterilização por filtração validado e controlado e/ou um processamento assético. Se não for possível submeter um produto a uma esterilização terminal, deve ponderar-se o recurso ao tratamento térmico terminal pós-processamento assético ⁽¹⁸⁾, combinado com um processo assético, a fim de proporcionar uma melhor garantia da esterilidade.

⁽¹⁸⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «tratamento térmico terminal pós-processamento assético» um processo terminal com calor húmido realizado após o processamento assético, que se demonstrou proporcionar um nível de garantia da esterilidade de $\leq 10^{-6}$, mas em que não estão preenchidos os requisitos da esterilização a vapor (por exemplo, $F_0 \geq 8$ minutos). Tal pode também ter benefícios na destruição de vírus que podem não ser removidos por filtração.

- VII.4.1.2. A seleção, conceção e localização do equipamento e o ciclo/programa utilizados para a esterilização devem basear-se em princípios e dados científicos que demonstrem a repetibilidade e a fiabilidade do processo de esterilização. Todos os parâmetros devem ser definidos e os parâmetros críticos devem ser controlados, monitorizados e registados.
- VII.4.1.3. Todos os processos de esterilização devem ser validados. Os estudos de validação devem ter em conta a composição do produto, as condições de armazenamento e o tempo máximo entre o início da preparação de um produto ou material a esterilizar e a sua esterilização. Antes sua aplicação, é conveniente validar qualquer processo de esterilização, no que se refere à sua adequação ao produto e ao equipamento e à sua eficácia na obtenção consistente das condições de esterilização desejadas em todas as partes de cada tipo de carga a processar, recorrendo a medições físicas e, se for caso disso, indicadores biológicos ⁽¹⁹⁾. A fim de alcançar uma esterilização eficaz, o processo deve ser concebido de modo a garantir que todo o produto e as superfícies do equipamento e dos componentes são submetidos ao tratamento necessário.
- VII.4.1.4. Há que prestar especial atenção quando o método de esterilização do produto adotado não está descrito na edição atual da farmacopeia, ou quando é utilizado para um produto que não é uma solução aquosa simples. Sempre que possível, a esterilização pelo calor deve ser o método de eleição.
- VII.4.1.5. Devem ser estabelecidos padrões de carga validados para todos os processos de esterilização, os quais devem ser revalidados periodicamente. As cargas máxima e mínima devem também ser consideradas no âmbito da estratégia global de validação da carga.
- VII.4.1.6. A validade do processo de esterilização deve ser revista a intervalos planeados, de acordo com o nível de risco. Os ciclos de esterilização pelo calor devem ser revalidados pelo menos uma vez por ano para os padrões de carga que representem o pior cenário. Os restantes padrões de carga devem ser validados com uma frequência adequada, justificada no âmbito da estratégia de controlo da contaminação.
- VII.4.1.7. Devem ser estabelecidos e respeitados parâmetros de funcionamento de rotina para todos os processos de esterilização, por exemplo, parâmetros físicos e padrões de carga.
- VII.4.1.8. Devem ser criados mecanismos para detetar um ciclo de esterilização que não esteja em conformidade com os parâmetros validados. Qualquer esterilização reprovada ou qualquer esterilização que se desvie do processo validado (por exemplo, com fases, como os ciclos de aquecimento, mais longas ou mais curtas) deve ser investigada.
- VII.4.1.9. A colocação de indicadores biológicos adequados em locais apropriados deve ser considerada como um método complementar para apoiar a validação do processo de esterilização. Os indicadores biológicos devem ser armazenados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante. Sempre que se utilizem indicadores biológicos para apoiar a validação e/ou monitorizar um processo de esterilização (por exemplo, com óxido de etileno), devem ser testados controlos positivos para cada ciclo de esterilização. Além disso, se forem utilizados indicadores biológicos, devem ser tomadas precauções rigorosas para evitar a transferência da contaminação microbiana para os processos de fabrico ou outros processos de análise. Os resultados dos indicadores biológicos, por si só, não podem ser utilizados para substituir outros parâmetros críticos e elementos da conceção do processo.
- VII.4.1.10. A fiabilidade dos indicadores biológicos é importante. Por conseguinte, os fornecedores devem ser qualificados e as condições de transporte e armazenamento devem ser controladas, a fim de garantir que a sua qualidade não é comprometida. Antes da utilização de um novo lote de indicadores biológicos, deve verificar-se a população, a pureza e a identidade do organismo indicador do lote. Para outros parâmetros críticos, por exemplo, valor D ⁽²⁰⁾ e valor z ⁽²¹⁾, pode normalmente ser utilizado o certificado do lote apresentado pelo fornecedor qualificado.

⁽¹⁹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «indicadores biológicos» uma população de microrganismos inoculados num meio adequado (por exemplo, solução, recipiente ou fecho) e colocados no interior de um esterilizador, de uma carga ou de uma sala para determinar a eficácia do ciclo de esterilização ou de desinfeção de um processo físico ou químico. O microrganismo de desafio deve ser selecionado e validado com base na sua resistência ao processo em causa. O valor D do lote recebido, a contagem de microrganismos e a pureza definem a qualidade do indicador biológico.

⁽²⁰⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «valor D» o valor de um parâmetro de esterilização (duração ou dose absorvida) necessário para reduzir o número de organismos viáveis para 10 % do número original.

⁽²¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «valor z» a diferença de temperatura que conduz a uma alteração de 10 vezes no valor D dos indicadores biológicos.

VII.4.1.11. Os produtos, o equipamento e os componentes que não tenham sido sujeitos ao processo de esterilização devem ser claramente distinguidos dos que o foram, através de meios adequados. Equipamentos como cestos ou tabuleiros utilizados para transportar produtos, outros artigos de equipamento e/ou componentes devem ser claramente rotulados (ou rastreados eletronicamente) com o nome do produto e o número do lote e uma indicação sobre se foram esterilizados ou não. Podem ser utilizados indicadores como fita de autoclave ou indicadores de irradiação, se for caso disso, para indicar se um lote (ou sub lote, componente ou equipamento) foi ou não submetido a um processo de esterilização. Importa notar que estes indicadores mostram apenas que o processo de esterilização ocorreu, mas não são indicativos da esterilidade do produto ou da obtenção do nível de garantia da esterilidade exigido.

VII.4.1.12. Devem estar disponíveis registos de esterilização para cada ciclo de esterilização. Cada ciclo deve ter um identificador único. Estes registos devem ser revistos e tidos em consideração no âmbito do procedimento de certificação/libertação de lotes.

VII.4.1.13. Sempre que necessário, os materiais, equipamento e componentes devem ser esterilizados por métodos validados adequados ao material específico. Deve ser assegurada uma proteção adequada após a esterilização, a fim de evitar a recontaminação.

Se não forem utilizados imediatamente após a esterilização, os artigos esterilizados devem ser armazenados utilizando acondicionamento devidamente selado e deve ser definido um tempo máximo de conservação. Sempre que se justifique, os componentes que tenham sido acondicionados com múltiplas camadas de acondicionamento esterilizado não precisam de ser armazenados numa sala limpa se a integridade e a configuração da embalagem estéril permitirem que os artigos sejam facilmente desinfetados durante a transferência pelos operadores para a área de classe A (por exemplo, através da utilização de múltiplos revestimentos esterilizados que possam ser removidos em cada transferência de uma área de classe inferior para uma área de classe superior). Se a proteção for alcançada através do confinamento em acondicionamento selado, esse processo de acondicionamento deve ter lugar antes da esterilização.

VII.4.1.14. A transferência de materiais, equipamento, componentes e elementos acessórios esterilizados para uma área da classe A em acondicionamento selado deve ser efetuada utilizando métodos validados adequados (por exemplo, adufas ou escotilhas de porta dupla), a par da desinfecção do exterior do acondicionamento selado. Pode também ponderar-se a utilização de tecnologia de porta de transferência rápida⁽²²⁾. Deve demonstrar-se que os métodos utilizados controlam eficazmente o potencial risco de contaminação das áreas das classes A e B e ainda que o procedimento de desinfecção é eficaz na redução de qualquer contaminação no acondicionamento para níveis aceitáveis para a entrada do artigo nas áreas de classe B e de classe A.

VII.4.1.15. Se os materiais, equipamento, componentes e elementos acessórios forem esterilizados em acondicionamento ou recipientes selados, o acondicionamento deve ser qualificado para minimizar o risco de contaminação microbiana, por partículas, por endotoxinas/pirogénios ou por substâncias químicas, bem como para garantir a sua compatibilidade com o método de esterilização selecionado. O processo de selagem do acondicionamento deve ser validado. A validação deve ter em conta a integridade do sistema de barreira de proteção estéril, o tempo máximo de conservação do artigo antes da esterilização e o prazo de validade máximo atribuído aos artigos esterilizados. A integridade do sistema de barreira de proteção estéril para cada um dos artigos esterilizados deve ser verificada antes da utilização.

VII.4.1.16. No caso dos materiais, equipamento, componentes e elementos acessórios que não entrem em contacto direto ou indireto com o produto e que são necessários para o processamento assético, mas não podem ser esterilizados, deve ser posto em prática um processo de desinfecção e transferência eficaz e validado. Uma vez desinfetados, estes artigos devem ser protegidos para evitar a recontaminação. Estes artigos, bem como outros que constituam potenciais vias de contaminação, devem ser incluídos no programa de monitorização ambiental.

VII.4.2. *Esterilização pelo calor*

VII.4.2.1. Cada ciclo de esterilização pelo calor deve ser registado, em suporte eletrónico ou físico, utilizando equipamento com uma exatidão e precisão adequadas. O sistema utilizado deve dispor de salvaguardas e/ou redundâncias na instrumentação de controlo e monitorização, de modo a detetar ciclos que não cumpram os respetivos parâmetros validados e a permitir interromper ou cancelar tais ciclos (por exemplo, através da utilização de sondas duplas ligadas a sistemas de controlo e monitorização independentes).

⁽²²⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «sistema/porta de transferência rápida» um sistema utilizado para a transferência de artigos para o interior dos RABS ou dos isoladores que minimiza o risco para a zona crítica. Um exemplo seria um recipiente de transferência rápida com uma porta alfa/beta.

- VII.4.2.2. Durante a validação, deve determinar-se a posição das sondas de temperatura utilizadas para efeitos de controlo e/ou registo, tendo em conta a conceção do sistema e com o objetivo de registar e representar corretamente as condições do ciclo de rotina. Os estudos de validação devem comprovar que a localização das sondas de controlo e registo do sistema é adequada e devem incluir uma verificação da função e da localização dessas sondas através da utilização de uma sonda de monitorização independente localizada na mesma posição durante a validação.
- VII.4.2.3. A totalidade da carga deve atingir a temperatura exigida antes de começar a contar o tempo de esterilização. Para ciclos de esterilização controlados por uma sonda de referência colocada dentro da carga, importa especificamente garantir que a temperatura dessa sonda é controlada dentro de uma gama de temperaturas definida antes do início do ciclo.
- VII.4.2.4. Após a conclusão da fase de alta temperatura de um ciclo de esterilização pelo calor, devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação da carga esterilizada durante o arrefecimento. Qualquer líquido ou gás de arrefecimento que entre em contacto com o produto ou material esterilizado deve ser esterilizado. O anexo IX estabelece requisitos adicionais aplicáveis caso a libertação paramétrica tenha sido autorizada.
- VII.4.3. *Esterilização pelo calor húmido*
- VII.4.3.1. A esterilização pelo calor húmido pode ser alcançada utilizando vapor (contacto direto ou indireto) ou outros sistemas, como sistemas de água sobreaquecida (ciclos em cascata ou de imersão), que podem ser utilizados para recipientes que podem ser danificados por outras conceções do ciclo (por exemplo, recipientes de sopro/enchimento/selagem, sacos de plástico).
- VII.4.3.2. Os artigos a esterilizar, com exceção dos produtos contidos em recipientes selados, devem estar secos e acondicionados num sistema de barreira de proteção que permita a remoção do ar e a penetração do vapor e evite a recontaminação após a esterilização. Todos os objetos carregados devem estar secos após a remoção do esterilizador. A secura da carga deve ser confirmada por inspeção visual como parte da aceitação do processo de esterilização.
- VII.4.3.3. No caso dos ciclos porosos (artigos duros), o tempo, a temperatura e a pressão devem ser utilizados para monitorizar o processo e devem ser registados. Cada artigo esterilizado deve ser inspecionado para deteção de danos, para verificação da integridade do material de acondicionamento e para deteção de humidade após a remoção da autoclave. Qualquer artigo que se verifique não ser adequado ao fim a que se destina deve ser retirado da área de fabrico e deve ser levada a cabo uma investigação.
- VII.4.3.4. No caso de autoclaves capazes de executar ciclos de esterilização com pré-vácuo, deve registar-se a temperatura no dreno da câmara durante todo o período de esterilização. Podem também utilizar-se sondas na carga, se for caso disso, mas o sistema de controlo deve continuar a estar alinhado com a validação da carga. No caso dos sistemas de esterilização em circuito fechado, a temperatura deve ser registada em locais adequados de drenagem de condensados durante todo o período de esterilização. A validação dos ciclos para cargas porosas deve incluir um cálculo do tempo de equilíbrio⁽²³⁾, do tempo de exposição, da correlação entre a pressão e a temperatura e do intervalo mínimo/máximo de temperaturas durante a exposição. A validação dos ciclos para os fluidos deve incluir a temperatura, o tempo e/ou o valor F_0 ⁽²⁴⁾. Os parâmetros críticos do processamento devem estar sujeitos a limites definidos (incluindo as tolerâncias adequadas) e ser confirmados como parte da validação da esterilização e dos critérios de aceitabilidade do ciclo de rotina.
- VII.4.3.5. Os ensaios de estanquidade no esterilizador devem ser realizados periodicamente (regra geral, semanalmente) quando uma fase de vácuo faz parte do ciclo e quando o sistema retoma, após a esterilização, uma pressão inferior à do ambiente que circunda o esterilizador.

⁽²³⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «tempo de equilíbrio» o tempo que decorre entre a obtenção da temperatura de esterilização no ponto de medição de referência e a obtenção da temperatura de esterilização em todos os pontos da carga.

⁽²⁴⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «valor F_0 » a letalidade expressa em termos do tempo equivalente, em minutos, à temperatura de referência fornecida pelo processo à carga de esterilização, com referência aos microrganismos que possuem o valor z teórico pertinente.

- VII.4.3.6. Quando o processo de esterilização inclui a purga de ar (por exemplo, cargas de autoclave porosas, câmaras de liofilizador), deve existir uma garantia adequada de que o ar é removido antes e durante a esterilização. No caso das autoclaves, tal deve incluir um ciclo de teste de remoção de ar (regra geral, realizado diariamente) ou a utilização de um sistema de deteção de ar. As cargas a esterilizar devem ser concebidas de modo a permitir uma remoção eficaz do ar e escoamento livre, a fim de evitar a acumulação de condensados.
- VII.4.3.7. É necessário prevenir distorções e danos nos recipientes não rígidos submetidos a uma esterilização terminal, tais como recipientes produzidos por tecnologias de sopro/enchimento/selagem ou formação/enchimento/selagem, através de uma conceção e um controlo adequados do ciclo (por exemplo, a definição correta da pressão, das velocidades de aquecimento e arrefecimento e dos padrões de carga).
- VII.4.3.8. Quando são utilizados sistemas de esterilização em circuito fechado (por exemplo, para esterilização de tubagens fixas, recipientes e câmaras de liofilizador), o sistema deve ser devidamente concebido e validado de forma a garantir que todas as partes do sistema recebem o tratamento necessário. Durante a sua utilização de rotina, o sistema deve ser monitorizado, em termos de temperatura, pressão e tempo, em locais adequados, a fim de garantir que todas as áreas são esterilizadas de forma eficaz e reproduzível. Estes locais devem ser comprovadamente representativos e correlacionados com os pontos do sistema que demoram mais tempo a aquecer durante a validação inicial e a validação de rotina. Após a esterilização em circuito fechado de um sistema, este deve preservar a sua integridade e, quando exigido pelas operações em causa, deve ser mantido sob pressão positiva ou equipado com um filtro de ventilação esterilizante antes da utilização.
- VII.4.3.9. Nos ciclos de carga de fluidos em que é utilizada água sobreaquecida como meio de transferência de calor, a água aquecida deve atingir consistentemente todos os pontos de contacto necessários. Os estudos de qualificação iniciais devem incluir um mapeamento da temperatura de toda a carga. Devem ser efetuadas verificações de rotina do equipamento para garantir que os bocais (onde a água é introduzida) não estão bloqueados e que os drenos permanecem isentos de detritos.
- VII.4.3.10. A validação da esterilização das cargas de fluidos numa autoclave de água sobreaquecida deve incluir um mapeamento da temperatura de toda a carga e da penetração do calor, bem como estudos de reprodutibilidade. Todas as partes da carga devem aquecer de maneira uniforme e atingir a temperatura desejada durante o tempo especificado. As sondas utilizadas para a monitorização de rotina da temperatura devem estar correlacionadas com as posições identificadas durante o processo de qualificação como representando o pior cenário.
- VII.4.4. *Esterilização pelo calor seco*
- VII.4.4.1. A esterilização pelo calor seco utiliza ar ou gás a altas temperaturas para esterilizar um produto ou um artigo. É particularmente útil na remoção térmica de contaminantes resistentes ao calor e difíceis de eliminar, como endotoxinas/pirogénios. A combinação de tempo e temperatura a que o produto, os componentes ou o equipamento estão expostos deve produzir um nível adequado e reproduzível de letalidade e/ou inativação/remoção de endotoxinas/pirogénios quando utilizado de forma rotineira dentro dos limites estabelecidos. O processo pode ser realizado num forno ou num túnel contínuo, por exemplo para esterilização e despirogenização de recipientes de vidro.
- VII.4.4.2. Os túneis de esterilização/despirogenização pelo calor seco devem ser configurados de modo a garantir que o fluxo de ar protege a integridade e o desempenho da zona de esterilização de classe A, mantendo diferenciais de pressão e um fluxo de ar adequados ao longo de todo o túnel. Deve ser feita uma avaliação dos perfis de pressão diferencial do ar. Qualquer mudança no fluxo de ar deve ser avaliada quanto ao seu impacto, a fim de assegurar a manutenção do perfil de aquecimento. Todo o ar fornecido ao túnel deve passar pelo menos por um filtro HEPA e devem realizar-se testes periódicos (pelo menos semestralmente) para demonstrar a integridade do filtro de ar. Além disso, todas as partes do túnel que entrem em contacto com componentes esterilizados devem ser devidamente esterilizadas ou desinfetadas.

Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados durante a validação e/ou o processamento de rotina incluem, nomeadamente:

- a velocidade da correia ou a duração da presença na zona de esterilização,
- a temperatura — mínima e máxima,

- a penetração do calor no material/artigo,
 - a distribuição/uniformidade do calor,
 - os fluxos de ar, conforme determinados pelos perfis de pressão diferencial do ar, correlacionados com os estudos de distribuição e penetração do calor.
- VII.4.4.3. Sempre que é utilizado um processo térmico como parte do processo de despirogenização de qualquer componente ou equipamento/material que entre em contacto com o produto, devem ser realizados estudos de validação que demonstrem que o processo assegura um valor F_h ⁽²⁵⁾ adequado e resulta numa redução mínima de $3 \log_{10}$ na concentração de endotoxinas. Atingido este objetivo, não há uma obrigação adicional de demonstrar a esterilidade.
- VII.4.4.4. Durante a validação, devem ser utilizados recipientes enriquecidos com endotoxinas, devendo ser realizada uma conciliação completa. Os recipientes devem ser representativos dos materiais normalmente processados (em termos de composição dos materiais de acondicionamento, porosidade, dimensões e volume nominal). Deve também ser demonstrada a eficiência da quantificação e da recuperação de endotoxinas.
- VII.4.4.5. Os fornos de calor seco são normalmente utilizados para efeitos de esterilização ou despirogenização de componentes de acondicionamento primário, materiais de base ou substâncias ativas, podendo também ser utilizados noutros processos. Devem manter-se a uma pressão positiva relativamente às áreas limpas de classe inferior durante todo o processo de esterilização e após a esterilização, salvo se a integridade do acondicionamento for preservada. Todo o ar que entra no forno deve passar por um filtro HEPA. Os parâmetros críticos do processo que devem ser considerados durante a qualificação e/ou o processamento de rotina incluem, nomeadamente:
- a temperatura,
 - o tempo de exposição,
 - a pressão da câmara (para manutenção da sobrepressão),
 - a velocidade do ar,
 - a qualidade do ar no interior do forno,
 - a penetração do calor no material/artigo (pontos de aquecimento lento),
 - a distribuição/uniformidade do calor,
 - o padrão de carga e a configuração dos artigos destinados a esterilização/despirogenização, incluindo as cargas mínima e máxima.
- VII.4.5. *Esterilização por radiação*
- VII.4.5.1. A esterilização por radiação é utilizada principalmente para a esterilização de materiais e produtos sensíveis ao calor. A irradiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização. O anexo VII estabelece requisitos específicos relacionados com a utilização de esterilização por radiação ionizante.
- VII.4.5.2. Os procedimentos de validação devem assegurar que os efeitos das alterações da densidade do produto e das embalagens são tidos em conta.
- VII.4.6. *Esterilização pelo óxido de etileno*
- VII.4.6.1. Este método só deve ser utilizado quando não for viável recorrer a qualquer outro método. Durante a validação do processo, deve demonstrar-se que não existe qualquer efeito nocivo no produto e que as condições e o tempo de degaseificação são adequados para reduzir os resíduos de óxido de etileno gasoso e dos seus produtos de reação para os limites aceitáveis definidos para o produto ou material em causa.

⁽²⁵⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «valor F_h » a letalidade expressa em termos do tempo equivalente, em minutos, à temperatura de referência fornecida pelo processo à carga de esterilização, com referência aos microrganismos que possuem o valor z teórico pertinente.

- VII.4.6.2. O contacto direto entre o gás e as células microbianas é essencial. Devem, por isso, ser tomadas precauções para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais como cristais ou proteínas secas. A natureza, a porosidade e a quantidade dos materiais de acondicionamento podem também influenciar significativamente o processo.
- VII.4.6.3. Antes da exposição ao gás, os materiais devem chegar a um equilíbrio com os níveis de humidade e a temperatura exigidos pelo processo. Se se utilizar vapor para condicionar a carga para esterilização, este deve ser de qualidade adequada. O tempo necessário para esta operação deve ser ponderado tendo em conta a necessidade de minimizar o tempo antes da esterilização.
- VII.4.6.4. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorizado com indicadores biológicos adequados, utilizando um número suficiente de unidades de teste, distribuídas pela carga em locais definidos, durante a validação, como sendo os locais que representam o pior cenário.
- VII.4.6.5. Os parâmetros críticos do processo que devem ser ponderados no âmbito da validação do processo de esterilização e da monitorização de rotina incluem, nomeadamente:
- a concentração de óxido de etileno gasoso,
 - a pressão,
 - a quantidade de óxido de etileno gasoso utilizada,
 - a humidade relativa,
 - a temperatura,
 - o tempo de exposição.
- VII.4.6.6. Após a esterilização, a carga deve ser arejada de modo a permitir que o óxido de etileno gasoso e/ou os seus produtos de reação sejam dessorvidos do produto acondicionado até atingirem níveis predeterminados. O arejamento pode ser realizado na câmara de um esterilizador e/ou numa câmara ou sala de arejamento separada. A fase de arejamento deve ser validada como parte integrante da validação global do processo de esterilização pelo óxido de etileno.
- VII.4.7. *Esterilização por filtração de produtos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final*
- VII.4.7.1. As soluções ou líquidos que não podem ser esterilizados no seu recipiente final devem ser esterilizados por filtração, utilizando um filtro de esterilização estéril (com poros de diâmetro nominal máximo de 0,22 µm e que tenha sido devidamente validado para obter um filtrado estéril) e, em seguida, submetidos a enchimento asséptico num recipiente previamente esterilizado. A seleção do filtro a utilizar deve assegurar a sua compatibilidade com o produto e a conformidade com a autorização de introdução no mercado.
- VII.4.7.2. Antes do filtro de esterilização final podem ser utilizados pré-filtros de redução da carga microbiana adequados e/ou filtros de esterilização em vários pontos ao longo do processo de fabrico, com o objetivo de garantir uma carga microbiana baixa e controlada do líquido. Tendo em conta os potenciais riscos adicionais associados a um processo de esterilização por filtração em comparação com outros processos de esterilização, deve ponderar-se uma filtração adicional através de um filtro de esterilização estéril, colocado tão próximo quanto possível do ponto de enchimento, como parte de uma estratégia global de controlo da contaminação.
- VII.4.7.3. A seleção dos componentes para o sistema de filtração, bem como a forma como estão interligados e dispostos no sistema de filtração, incluindo os pré-filtros, deve basear-se nos atributos críticos de qualidade do produto e deve ser justificada e documentada. O sistema de filtração deve minimizar a produção de fibras e partículas, não causar nem contribuir para níveis inaceitáveis de impurezas nem possuir características que de outro modo alterem a qualidade ou a eficácia do produto. Do mesmo modo, as características do filtro devem ser compatíveis com o fluido e não devem ser afetadas negativamente pelo produto a filtrar. Deve avaliar-se a adsorção de componentes do produto e a extração/lixiviação de componentes do filtro.
- VII.4.7.4. O sistema de filtração deve ser concebido de modo a:
- permitir o funcionamento dentro dos parâmetros do processo validados,
 - preservar a esterilidade do filtrado,

- minimizar o número de conexões asséticas necessárias entre o filtro de esterilização final e o enchimento final do produto,
 - permitir a realização dos procedimentos de limpeza necessários,
 - permitir a realização de procedimentos de esterilização, incluindo esterilização em circuito fechado, conforme necessário,
 - permitir a realização de testes de integridade do filtro de esterilização final de 0,22 µm no local, de preferência em sistema fechado, tanto antes como depois da filtração, conforme necessário. Devem ser utilizados, de preferência, métodos de teste de integridade no local para evitar qualquer impacto adverso na qualidade do produto.
- VII.4.7.5. A esterilização de líquidos por filtração deve ser validada em conformidade com os requisitos da farmacopeia aplicáveis. A validação pode ser agrupada por diferentes dosagens ou alterações de um produto, mas deve ser efetuada nas condições de teste que representem o pior cenário. A fundamentação do agrupamento deve ser justificada e documentada.
- VII.4.7.6. Sempre que possível durante a validação dos filtros, o produto a filtrar deve ser utilizado para o teste de retenção de bactérias ⁽²⁶⁾ do filtro de esterilização. Se o produto a filtrar não for adequado para o teste de retenção de bactérias, deve justificar-se a utilização de um produto alternativo adequado no teste. Deve igualmente justificar-se o organismo de desafio utilizado no teste de retenção de bactérias.
- VII.4.7.7. Os parâmetros de filtração que devem ser considerados e definidos durante a validação incluem, nomeadamente:
- a) O fluido molhante utilizado para os testes de integridade dos filtros:
 - deve basear-se na recomendação do fabricante do filtro ou do fluido a filtrar. Deve ser estabelecida a especificação adequada do valor do teste de integridade,
 - se o sistema for irrigado ou se o teste de integridade for realizado *in situ* com um fluido diferente do produto, devem ser tomadas as medidas adequadas para evitar qualquer efeito prejudicial na qualidade do produto;
 - b) As condições do processo de filtração, incluindo:
 - o tempo de conservação antes da pré-filtração do fluido e respetivo impacto na carga microbiana,
 - o condicionamento do filtro, com um fluido, se necessário,
 - o tempo máximo de filtração/tempo total que o filtro está em contacto com o fluido,
 - a pressão máxima de funcionamento,
 - o caudal,
 - o volume máximo de filtração,
 - a temperatura,
 - o tempo necessário para filtrar um volume conhecido de solução a granel e a diferença de pressão a utilizar em todo o filtro.

⁽²⁶⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «teste de retenção de bactérias» um teste realizado para validar que um filtro pode remover bactérias de um gás ou líquido. O teste é geralmente realizado com um organismo padrão, como *Brevundimonas diminuta*, a uma concentração mínima de 10⁷ unidades formadoras de colónias/cm².

VII.4.7.8. Devem ser aplicados controlos de rotina dos processos para assegurar a observância dos parâmetros de filtração validados. Os resultados dos parâmetros críticos do processo devem ser incluídos no registo do lote, incluindo, nomeadamente, o tempo mínimo necessário para filtrar um volume conhecido de solução a granel e a diferença de pressão em todo o filtro. Qualquer diferença significativa em relação aos parâmetros críticos durante o fabrico deve ser documentada e investigada.

VII.4.7.9. A integridade do conjunto de filtros esterilizados deve ser verificada através de um teste de integridade antes da utilização (teste de integridade após a esterilização e pré-utilização, ou PUPSIT), com o objetivo de detetar eventuais danos ou perdas de integridade resultantes da preparação do filtro antes da sua utilização. No entanto, reconhece-se que o PUPSIT nem sempre é viável após a esterilização, devido a limitações do processo (por exemplo, na filtração de volumes muito reduzidos de solução). Nestes casos, pode adotar-se uma abordagem alternativa, desde que tenha sido realizada uma avaliação dos riscos exaustiva e que a conformidade seja assegurada pela aplicação de controlos adequados que mitiguem qualquer risco de utilização de um sistema de filtração cuja integridade tenha sido comprometida.

Essa avaliação dos riscos deve ponderar, nomeadamente:

- o conhecimento aprofundado e controlo do processo de esterilização por filtração, para minimizar os potenciais danos ao filtro,
- o conhecimento aprofundado e controlo da cadeia de abastecimento, incluindo as instalações de esterilização contratadas, as condições de transporte definidas e o acondicionamento do filtro esterilizado (para evitar danos no filtro durante o transporte e o armazenamento),
- o conhecimento aprofundado do processo, como o tipo específico de produto, incluindo a carga de partículas e o risco de um impacto nos valores de integridade dos filtros (como o potencial para alterar os resultados dos testes de integridade e, assim, impedir a deteção de um filtro cuja integridade esteja comprometida durante o teste de integridade do filtro após a utilização), bem como a aplicação de fases de pré-filtração ou de processamento anteriores ao filtro de esterilização final, que permitam remover a carga de partículas antes da esterilização por filtração.

Além disso, um filtro de esterilização que seja utilizado para esterilizar um fluido deve ser submetido a um teste de integridade não destrutivo após a utilização e antes de ser retirado da respetiva caixa de filtro. O processo do teste de integridade deve ser validado e os resultados do teste devem estar correlacionados com a capacidade de retenção microbiana do filtro, demonstrada durante a validação. Exemplos de testes utilizados incluem o teste de ponto de bolha, de fluxo difuso, de intrusão da água ou de manutenção da pressão.

VII.4.7.10. A integridade dos filtros de ventilação de gás e de ventilação do ar estéreis críticos (diretamente associados à esterilidade do produto) deve ser verificada através de testes realizados após a utilização, com o filtro ainda instalado no conjunto ou caixa de filtro.

VII.4.7.11. A integridade dos filtros de ventilação de gás e de ventilação do ar não críticos deve ser confirmada e registada a intervalos adequados. Se os filtros de gás permanecerem instalados durante períodos prolongados, devem ser realizados testes de integridade no momento da instalação e antes da substituição. A duração máxima de utilização deve ser especificada e monitorizada com base no risco (por exemplo, tendo em conta o número máximo de utilizações e os ciclos de tratamento pelo calor/de esterilização permitidos, conforme aplicável).

VII.4.7.12. Para a filtração de gases, deve evitar-se humedecer ou molhar inadvertidamente o filtro ou o equipamento de filtração.

VII.4.7.13. Se o processo de esterilização por filtração tiver sido validado como um sistema constituído por vários filtros para garantir a esterilidade de um dado fluido, o sistema de filtração é considerado uma unidade de esterilização única e todos os filtros do sistema devem passar satisfatoriamente no teste de integridade após a utilização.

VII.4.7.14. Num sistema de filtração redundante (em que um segundo filtro de esterilização redundante está presente como filtro secundário, mas o processo de esterilização é validado como exigindo apenas um filtro), deve ser realizado um teste de integridade após a utilização do filtro de esterilização primário e, se se demonstrar que este mantém a sua integridade, não é necessário um teste de integridade após a utilização do filtro redundante (secundário). No entanto, em caso de falha no teste de integridade após a utilização do filtro primário, deve ser realizado um teste de integridade após a utilização do filtro secundário (redundante), acompanhado de uma investigação e de uma avaliação dos riscos para determinar a causa da falha do filtro primário no teste.

- VII.4.7.15. Devem ser colhidas amostras de carga microbiana do produto a granel e imediatamente antes da esterilização por filtração final. Caso seja utilizada uma instalação de filtração redundante, as amostras devem ser colhidas antes do primeiro filtro. Os procedimentos de colheita de amostras devem ser concebidos de modo a não introduzir contaminação.
- VII.4.7.16. Os filtros de esterilização de líquidos devem ser rejeitados após o processamento de um único lote e o mesmo filtro não pode ser utilizado continuamente durante mais de um dia útil, a menos que essa utilização tenha sido validada.
- VII.4.7.17. Se uma campanha de fabrico de um produto tiver sido devidamente justificada na estratégia de controlo da contaminação e tiver sido validada, o fabricante deve:
- Avaliar e documentar os riscos associados à duração da utilização do filtro para o processo de esterilização por filtração de um dado fluido;
 - Realizar e documentar estudos eficazes de validação e de qualificação para demonstrar que a duração da utilização do filtro para um determinado processo de esterilização por filtração e para um determinado fluido não compromete o desempenho do filtro de esterilização final nem a qualidade do filtrado;
 - Documentar a duração máxima validada de utilização do filtro e aplicar controlos para garantir que os filtros não são utilizados para além da duração máxima validada. Devem ser mantidos registos apropriados desses controlos;
 - Aplicar controlos para garantir que os filtros contaminados com resíduos de fluidos ou de agentes de limpeza ou considerados defeituosos são removidos da utilização.

VII.5. **Formação/enchimento/selagem (*form-fill-seal*)** ⁽²⁷⁾

- VII.5.1. As máquinas de moldagem por formação/enchimento/selagem utilizadas para produtos submetidos a uma esterilização terminal devem cumprir os requisitos ambientais estabelecidos na secção VII.1.3 do presente anexo, ao passo que as máquinas de moldagem por formação/enchimento/selagem utilizadas no fabrico assético devem cumprir os requisitos ambientais estabelecidos no quadro 4 do presente anexo.
- VII.5.2. A contaminação das películas de acondicionamento utilizadas durante o processo de formação/enchimento/selagem deve ser minimizada através da realização de controlos adequados em matéria de componentes, fornecimento e manuseamento. Dada a criticalidade das películas de acondicionamento, devem ser aplicados procedimentos que assegurem que as películas fornecidas cumprem especificações definidas e têm a qualidade adequada, nomeadamente em termos de espessura e resistência do material, contaminação microbiana e por partículas, integridade das informações impressas e conceção do acondicionamento, conforme aplicável. A frequência da amostragem, a carga microbiana e, se for caso disso, os níveis de endotoxinas/pirogénios das películas de acondicionamento e dos componentes associados devem ser ponderados como parte da estratégia de controlo da contaminação.
- VII.5.3. O funcionamento do equipamento, incluindo os processos de instalação, enchimento, selagem e corte, deve ser avaliado de modo que os parâmetros críticos do processo possam ser devidamente identificados, validados, controlados e monitorizados.
- VII.5.4. Qualquer gás que entre em contacto com o produto (por exemplo, o gás utilizado para encher o recipiente ou para cobrir o produto) deve ser devidamente filtrado, o mais próximo possível do ponto de utilização. A qualidade dos gases utilizados e a eficácia dos sistemas de filtração de gás devem também ser verificadas periodicamente, em conformidade com o disposto na secção V.4 do presente anexo.
- VII.5.5. Os controlos a identificar durante a qualificação dos processos de formação/enchimento/selagem, que devem fazer parte da estratégia de controlo da contaminação, incluem, nomeadamente:
- a identificação dos limites da zona crítica,
 - o controlo e a monitorização ambiental, tanto da máquina como do local em que está colocada,

⁽²⁷⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «formação/enchimento/selagem» um processo de enchimento automatizado, geralmente utilizado para produtos submetidos a uma esterilização terminal, em que se constrói o recipiente primário a partir de um rolo plano e contínuo de película de acondicionamento, ao mesmo tempo que se realiza o enchimento, com o produto, do recipiente formado e a selagem dos recipientes cheios, num processo contínuo. Os processos de formação/enchimento/selagem podem utilizar um sistema de folha única (em que um único rolo plano de película é embrulhado sobre si próprio, formando uma cavidade) ou um sistema de folha dupla (em que dois rolos planos de película são unidos para formar uma cavidade), frequentemente com a ajuda de moldes sob vácuo ou gases pressurizados. A cavidade formada é enchida, selada e cortada em secções. As películas são geralmente compostas por um material polimérico, uma folha metálica revestida com polímero ou outro material adequado.

- os requisitos de vestuário do pessoal,
 - os testes de integridade das linhas de enchimento do produto e dos sistemas de filtração (conforme aplicável),
 - a duração da produção do lote ou da campanha de enchimento,
 - o controlo das películas de acondicionamento, incluindo quaisquer requisitos de descontaminação ou esterilização das mesmas,
 - a higienização em circuito fechado e a esterilização em circuito fechado do equipamento, conforme necessário,
 - o funcionamento da máquina, as configurações e a gestão de alarmes (consoante o caso).
- VII.5.6. Os parâmetros críticos do processo de formação/enchimento/selagem devem ser estipulados durante a qualificação do equipamento e devem incluir, nomeadamente:
- as configurações para garantir embalagens com dimensões e um corte uniformes, em conformidade com os parâmetros validados,
 - a definição, manutenção e monitorização das temperaturas de formação validadas (incluindo o pré-aquecimento e o arrefecimento), dos tempos e das pressões de formação, consoante o caso,
 - a definição, manutenção e monitorização das temperaturas de selagem validadas, da uniformidade da temperatura de selagem em todo o selo, dos tempos e das pressões de selagem, consoante o caso,
 - a temperatura do ambiente e do produto,
 - o ensaio específico, por lote, da resistência e uniformidade do selo da embalagem,
 - as configurações para assegurar que os volumes, as velocidades e a uniformidade do enchimento são os corretos,
 - as configurações para quaisquer impressões adicionais (codificação dos lotes), marcações em alto-relevo ou baixo-relevo, a fim de garantir que a integridade da unidade não é comprometida,
 - os métodos e parâmetros para o teste de integridade dos recipientes cheios.
- VII.5.7. Durante a produção, devem ser aplicados procedimentos adequados para a verificação, a monitorização e o registo dos parâmetros críticos do processo de formação/enchimento/selagem e do funcionamento do equipamento.
- VII.5.8. Os procedimentos operacionais devem descrever o modo como os problemas de formação e selagem são detetados e corrigidos. As unidades rejeitadas ou os problemas de selagem devem ser registados e investigados.
- VII.5.9. Devem ser estabelecidos procedimentos de manutenção adequados em função dos riscos, os quais devem incluir planos de manutenção e de inspeção dos instrumentos críticos para a eficácia da selagem das unidades. Quaisquer problemas identificados que indiquem um potencial problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.
- VII.6. **Sopro/enchimento/selagem (*blow-fill-seal*)** ⁽²⁸⁾
- VII.6.1. O equipamento de moldagem por sopro/enchimento/selagem utilizado no fabrico de produtos submetidos a uma esterilização terminal deve ser instalado, no mínimo, num ambiente de classe D. As condições no ponto de enchimento devem cumprir os requisitos ambientais estabelecidos na secção VII.1.3 do presente anexo.

⁽²⁸⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «sopro/enchimento/selagem» uma tecnologia em que se formam os recipientes a partir de um granulado termoplástico, se realiza o enchimento com produto e, em seguida, a selagem num processo contínuo, integrado e automático. Os dois tipos mais comuns de máquinas de moldagem por sopro/enchimento/selagem são o tipo alternativo (com corte do esboço) e o tipo rotativo (com esboço fechado).

- VII.6.2. Se for utilizado equipamento de moldagem por sopro/enchimento/selagem para o processamento assético, aplicam-se os seguintes requisitos:
- a) No caso de equipamento do tipo alternativo utilizado para enchimento assético, o esboço ⁽²⁹⁾ está aberto ao ambiente e, por conseguinte, as zonas onde se realizam a extrusão do esboço, a moldagem por sopro e a selagem devem preencher as condições de classe A nas zonas críticas. Além disso, o ambiente de enchimento deve ser concebido e mantido de modo a cumprir as condições de classe A, no que respeita aos limites de partículas viáveis e totais, tanto em repouso como em funcionamento;
 - b) No caso de equipamento de tipo rotativo utilizado para enchimento assético, o esboço está geralmente fechado ao ambiente, depois de formado, pelo que o ambiente de enchimento dentro do esboço deve ser concebido e mantido de modo a preencher as condições de classe A, no que respeita aos limites de partículas viáveis e totais, tanto em repouso como em funcionamento;
 - c) O equipamento deve ser instalado, no mínimo num ambiente de classe C, na condição de que seja utilizado vestuário de classe A/B. A monitorização microbiológica (incluindo a definição dos limites e das frequências aplicados) dos operadores que usam vestuário de classe A/B numa área de classe C deve ser efetuada em conformidade com os princípios de gestão dos riscos.
- VII.6.3. Devido à geração de partículas pela extrusão e corte de polímeros durante o funcionamento e à dimensão restrita das zonas críticas de enchimento no equipamento de moldagem por sopro/enchimento/selagem, não é necessária a monitorização das partículas totais para o equipamento em funcionamento. No entanto, devem estar disponíveis dados que demonstrem que a conceção do equipamento garante que as zonas críticas do ambiente do processo de enchimento preenchem as condições de classe A em funcionamento.
- VII.6.4. A monitorização ambiental das partículas viáveis nos processos de sopro/enchimento/selagem deve basear-se nos riscos e estar em conformidade com a secção VIII do presente anexo. Em funcionamento, a monitorização das partículas viáveis deve ser efetuada durante todo o processamento crítico, incluindo durante a montagem do equipamento, com exceção dos equipamentos de tipo rotativo, em que a monitorização da zona crítica de enchimento não é possível.
- VII.6.5. O programa de controlo e monitorização ambiental deve ter em conta as peças móveis e as trajetórias de fluxo de ar complexas geradas pelo processo de sopro/enchimento/selagem, bem como o impacto das fontes de calor intenso do processo (por exemplo, através da utilização de estudos de visualização do fluxo de ar e/ou outros estudos equivalentes). Os programas de monitorização ambiental devem também ter em conta fatores como a configuração e a integridade dos filtros de ar, a integridade dos sistemas de arrefecimento e a conceção e a qualificação do equipamento.
- VII.6.6. O ar ou outros gases que entrem em contacto com as superfícies críticas do recipiente durante a extrusão, a formação ou a selagem do recipiente moldado devem ser submetidos a filtração adequada. A qualidade do gás utilizado e a eficácia dos sistemas de filtração de gás devem ser verificadas periodicamente, em conformidade com o disposto na secção V.4 do presente anexo.
- VII.6.7. A contaminação microbiana e por partículas do granulado de polímero deve ser evitada através de uma conceção, um controlo e uma manutenção adequados dos sistemas de armazenamento, amostragem e distribuição do granulado de polímero.
- VII.6.8. A capacidade do sistema de extrusão em fornecer uma garantia da esterilidade adequada do recipiente moldado deve ser validada. A frequência de amostragem, a carga microbiana e, se for caso disso, os níveis de endotoxinas/pirogénios do polímero bruto devem ser definidos e controlados.
- VII.6.9. As intervenções que exijam a cessação do enchimento e/ou extrusão, da moldagem e da selagem e, se necessário, a reesterilização da máquina de enchimento devem ser claramente definidas e descritas no procedimento de enchimento e incluídas na simulação do processo assético, se pertinente.

⁽²⁹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «esboço» o tubo de polímero extrudido pela máquina de moldagem por sopro/enchimento/selagem a partir do qual se formam os recipientes.

- VII.6.10. Os controlos identificados durante a qualificação do equipamento de moldagem por sopro/enchimento/selagem devem estar em consonância com a estratégia de controlo da contaminação do local. Os aspetos a considerar podem incluir, nomeadamente:
- a identificação dos limites da zona crítica,
 - o controlo e a monitorização ambiental, tanto da máquina como do local em que está colocada,
 - os requisitos de vestuário do pessoal,
 - os testes de integridade das linhas de enchimento do produto e dos sistemas de filtração (conforme aplicável),
 - a duração da produção do lote ou da campanha de enchimento,
 - o controlo do granulado de polímero, incluindo os sistemas de distribuição e as temperaturas críticas de extrusão,
 - a higienização em circuito fechado e a esterilização em circuito fechado do equipamento, conforme necessário,
 - o funcionamento da máquina, as configurações e a gestão de alarmes (consoante o caso).
- VII.6.11. Os parâmetros críticos do processo para o equipamento de moldagem por sopro/enchimento/selagem devem ser determinados durante a qualificação do equipamento e incluir, nomeadamente:
- a higienização em circuito fechado e a esterilização em circuito fechado das condutas do produto e das agulhas de enchimento (mandris),
 - a definição, manutenção e monitorização dos parâmetros de extrusão, incluindo a temperatura, a velocidade e as definições da cabeça de extrusão para controlo da espessura do esboço,
 - a definição, manutenção e monitorização das temperaturas dos moldes, incluindo a taxa de arrefecimento, se necessária para a estabilidade do produto,
 - a preparação e esterilização dos componentes acessórios adicionados à unidade moldada, por exemplo, cápsulas de fecho de frascos,
 - o controlo ambiental, a limpeza, a esterilização e a monitorização das zonas críticas de extrusão, transferência e enchimento, se aplicável,
 - o ensaio específico por lote da espessura das paredes da embalagem em pontos críticos do recipiente,
 - as configurações para assegurar que os volumes, as velocidades e a uniformidade do enchimento são os corretos,
 - as configurações para quaisquer impressões adicionais (codificação dos lotes), marcações em alto-relevo ou baixo-relevo, a fim de garantir que a integridade e a qualidade da unidade não são comprometidas,
 - os métodos e parâmetros para o teste de integridade de 100 % dos recipientes cheios,
 - as configurações das ferramentas de corte ou perfuração utilizadas para remover o excesso de plástico em torno das unidades cheias (desbarbado).
- VII.6.12. Durante a produção, devem ser aplicados procedimentos adequados para a verificação, monitorização e registo dos parâmetros críticos do processo de sopro/enchimento/selagem e do funcionamento do equipamento.
- VII.6.13. Os procedimentos operacionais devem descrever o modo como os problemas de sopro, formação e selagem são detetados e corrigidos. As unidades rejeitadas ou os problemas de selagem devem ser registados e investigados.

- VII.6.14. Se o processo de sopro/enchimento/selagem incluir a adição de componentes a recipientes moldados (por exemplo, adição de cápsulas de fecho a frascos de grande volume para nutrição parentérica), esses componentes devem ser devidamente descontaminados e adicionados ao processo através de um método limpo e controlado. É aplicável o seguinte:
- Para processos asséticos, a adição de componentes deve ser efetuada em condições de classe A, a fim de assegurar a esterilidade das superfícies críticas, utilizando componentes pré-esterilizados;
 - No caso de produtos submetidos a uma esterilização terminal, a validação dos processos de esterilização terminal deve garantir a esterilidade de todas as trajetórias críticas dos produtos entre o componente e o recipiente moldado, incluindo as áreas que não são humedecidas durante a esterilização;
 - Devem ser estabelecidos e validados procedimentos de ensaio para garantir a selagem eficaz dos componentes e dos recipientes moldados.
- VII.6.15. Devem ser estabelecidos procedimentos de manutenção adequados com base nos riscos, incluindo planos de manutenção e de inspeção dos elementos críticos para a selagem, a integridade e a esterilidade das unidades.
- VII.6.16. Os moldes utilizados para formar recipientes são considerados equipamentos críticos. Por conseguinte, quaisquer mudanças ou modificações dos moldes requerem uma avaliação da integridade do recipiente do produto acabado e, se for caso disso, atendendo ao resultado da avaliação, devem ser devidamente validadas. Quaisquer problemas identificados que indiquem um potencial problema de qualidade do produto devem ser documentados e investigados.
- VII.7. **Liofilização** ⁽³⁰⁾
- VII.7.1. A liofilização é uma etapa crítica do processo, e todas as atividades suscetíveis de afetar a esterilidade do produto ou material devem ser consideradas extensões do processamento assético. Concretamente, o equipamento de liofilização e os seus processos devem ser concebidos de modo a preservar a esterilidade do produto ou material durante a liofilização, evitando a contaminação microbiana e por partículas entre o enchimento de produtos para liofilização e a conclusão do processo de liofilização. As medidas de controlo devem fazer parte da estratégia de controlo da contaminação.
- VII.7.2. A esterilização do liofilizador e de qualquer equipamento associado (por exemplo, tabuleiros, anéis de suporte de frascos para injetáveis) deve ser validada e o tempo de conservação entre o ciclo de esterilização e a sua utilização deve ser adequadamente testado durante a simulação do processo assético. O liofilizador deve ser esterilizado regularmente, com base na conceção do sistema. Além disso, deve ser reesterilizado após manutenção ou limpeza. Os liofilizadores esterilizados e qualquer equipamento associado devem ser protegidos da contaminação após a esterilização.
- VII.7.3. Os liofilizadores e quaisquer zonas associadas de transferência e carregamento/descarregamento de produtos devem ser concebidos de modo a minimizar tanto quanto possível a intervenção do operador. A frequência da esterilização dos liofilizadores deve ser determinada com base na conceção e nos riscos relacionados com a contaminação do sistema durante a utilização. Os liofilizadores carregados ou descarregados manualmente sem separação por tecnologias de barreira devem ser esterilizados antes de cada carga. No caso dos liofilizadores carregados e descarregados por sistemas automatizados ou protegidos por sistemas de barreira fechados, a frequência da esterilização deve ser justificada e documentada no âmbito da estratégia de controlo da contaminação.
- VII.7.4. A integridade do liofilizador deve ser preservada após a esterilização e durante a liofilização. O filtro utilizado para preservar a integridade do liofilizador deve ser esterilizado antes de cada utilização do sistema, e os resultados do teste de integridade devem fazer parte da certificação/libertação de lotes. Além disso, a frequência dos testes de integridade da câmara em termos de vácuo/fugas deve ser documentada e as fugas de ar máximas permitidas para o interior do liofilizador devem ser especificadas e verificadas no início de cada ciclo.

⁽³⁰⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «liofilização» um processo físico-químico de secagem, concebido para remover solventes, por sublimação, de sistemas aquosos e não aquosos, com o objetivo principal de assegurar a estabilidade do produto ou do material. O termo liofilização é sinónimo de criodessecação.

- VII.7.5. Os tabuleiros de liofilização devem ser verificados regularmente para garantir que não estão deformados nem danificados.
- VII.7.6. Os aspetos a considerar para a conceção do carregamento (e descarregamento, durante os quais o material liofilizado ainda não está selado e permanece exposto) incluem, nomeadamente:
- o padrão de carga no liofilizador deve ser especificado e documentado,
 - a transferência de recipientes parcialmente fechados para o liofilizador deve ser sempre efetuada em condições de classe A e manuseada de forma a minimizar a intervenção direta do operador. Devem ser utilizadas tecnologias como sistemas de correias transportadoras ou sistemas de transferência portáteis (por exemplo, carrinhos de transferência com ar limpo, estações de trabalho portáteis com fluxo de ar unidirecional) para garantir a manutenção da limpeza do sistema utilizado para transferir os recipientes parcialmente fechados. Em alternativa, se o método for validado, podem ser utilizados tabuleiros fechados numa área de classe A e não reabertos enquanto se encontram na área de classe B, para proteger frascos para injetáveis parcialmente rolhados (por exemplo, caixas devidamente fechadas),
 - os padrões do fluxo de ar não podem ser afetados negativamente pelos dispositivos de transporte e pela ventilação da zona de carregamento,
 - os recipientes não selados (por exemplo, frascos para injetáveis parcialmente rolhados) devem ser mantidos em condições de classe A e devem normalmente ser separados dos operadores utilizando uma tecnologia de barreira física ou outras medidas adequadas,
 - se o assento das rolhas não estiver concluído antes da abertura da câmara do liofilizador, o produto retirado do liofilizador deve permanecer em condições de classe A durante o manuseamento subsequente,
 - os instrumentos utilizados durante o carregamento e descarregamento do liofilizador (por exemplo, tabuleiros, sacos, dispositivos de manuseamento, pinças) devem ser estéreis.
- VII.8. **Sistemas fechados**
- VII.8.1. A utilização de sistemas fechados pode reduzir o risco de contaminação microbiana, por partículas e química do ambiente adjacente. Os sistemas fechados devem ser concebidos de modo a reduzir a necessidade de manipulações manuais e os riscos associados.
- VII.8.2. É essencial garantir a esterilidade de todas as superfícies dos sistemas fechados utilizados para o processamento assético que entram em contacto com os produtos. Por conseguinte, a conceção e a seleção de qualquer sistema fechado utilizado no processamento assético devem assegurar a manutenção da esterilidade. As conexões do equipamento estéril (por exemplo, tubagens/canalizações) utilizado após o filtro de esterilização final devem ser feitas de forma assética (por exemplo, através de dispositivos de conexão intrinsecamente estéreis).
- VII.8.3. Devem ser tomadas medidas adequadas para garantir a integridade dos componentes utilizados nas conexões asséticas. Os meios utilizados para o efeito devem ser determinados e tidos em consideração na estratégia de controlo da contaminação. Em especial, deve ponderar-se a realização de testes de integridade do sistema adequados sempre que exista um risco de comprometimento da esterilidade do produto. A avaliação do fornecedor deve incluir a compilação de dados relativos a potenciais modos de falha que possam conduzir a uma perda de esterilidade do sistema.
- VII.8.4. O ambiente circundante dos sistemas fechados deve ser determinado tendo em conta a conceção do sistema e os processos realizados. Para o processamento assético e sempre que exista um risco de comprometimento da integridade do sistema, este deve estar localizado numa área de classe A. Se for possível demonstrar que o sistema preserva a sua integridade em todas as utilizações (por exemplo, através de testes de pressão e/ou monitorização), pode ser utilizada uma área de classe inferior. Qualquer transferência entre áreas classificadas deve ser cuidadosamente avaliada em conformidade com a secção III.2 do presente anexo. Quando o sistema fechado é aberto (por exemplo, para a manutenção de uma linha de fabrico a granel), tal deve ser efetuado numa área classificada adequada aos materiais (por exemplo, classe C para processos de esterilização terminal ou classe A para processamento assético) ou o sistema tem de ser sujeito a uma limpeza e desinfeção adicionais (e a esterilização no caso de processos asséticos).

VII.9. Sistemas de utilização única ⁽³¹⁾

- VII.9.1. Os sistemas de utilização única podem ser utilizados no fabrico de produtos esterilizados como alternativa ao equipamento reutilizável. Podem ser componentes individuais ou constituídos por múltiplos componentes, tais como sacos, filtros, tubagens, conectores, válvulas, frascos de armazenamento e sensores. Os sistemas de utilização única devem ser concebidos de modo a reduzir a necessidade de manipulações e a complexidade das intervenções manuais.
- VII.9.2. Existem alguns riscos específicos associados aos sistemas de utilização única que devem ser avaliados no âmbito da estratégia de controlo da contaminação, incluindo, nomeadamente:
- a interação entre o produto e a superfície em contacto com o produto (por exemplo, adsorção ou substâncias lixiviáveis ⁽³²⁾ e substâncias extraíveis ⁽³³⁾),
 - a fragilidade do sistema em comparação com os sistemas fixos reutilizáveis,
 - o aumento do número e da complexidade das operações manuais (incluindo a inspeção e o manuseamento do sistema) e das conexões efetuadas,
 - a complexidade do conjunto,
 - o desempenho dos testes de integridade dos filtros de esterilização antes e após a utilização,
 - o risco de furos e fugas,
 - o potencial de comprometimento do sistema no momento de abertura do acondicionamento secundário,
 - o risco de contaminação por partículas.
- VII.9.3. Os processos de esterilização de sistemas de utilização única devem ser validados e deve demonstrar-se que não têm qualquer impacto adverso no desempenho do sistema.
- VII.9.4. A avaliação dos fornecedores de sistemas descartáveis, incluindo a esterilização, é crítica para a seleção e utilização desses sistemas. Por conseguinte, no caso dos sistemas estéreis de utilização única, a verificação da garantia da esterilidade deve ser efetuada no âmbito da qualificação do fornecedor e as provas de esterilização de cada unidade devem ser verificadas aquando da receção.
- VII.9.5. A adsorção e a reatividade do produto com as superfícies em contacto com o produto devem ser avaliadas em condições de processo.
- VII.9.6. Devem ser avaliados os perfis de substâncias extraíveis e lixiviáveis dos sistemas de utilização única, bem como qualquer impacto na qualidade do produto, sobretudo quando o sistema é constituído por materiais poliméricos. Deve ser realizada uma avaliação de cada componente, a fim de avaliar os dados relativos ao perfil de substâncias extraíveis. No caso de componentes que se considerem de risco elevado em termos de substâncias lixiviáveis, incluindo os que possam absorver materiais processados ou que apresentem tempos de contacto prolongados com os materiais, deve ponderar-se uma avaliação dos estudos do perfil de substâncias lixiviáveis, incluindo eventuais preocupações de segurança. Ao aplicar condições de processamento simuladas, estas devem refletir com exatidão as condições reais de processamento e basear-se numa fundamentação científica.

⁽³¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «sistemas de utilização única» os sistemas em que os componentes em contacto com o produto são utilizados uma única vez para substituir equipamentos reutilizáveis, tais como linhas de transferência em aço inoxidável ou recipientes para produtos a granel.

⁽³²⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «substâncias lixiviáveis» as entidades químicas que, em condições normais de utilização ou armazenamento, migram da superfície do equipamento em contacto com o produto ou de recipientes utilizados no processo para o produto ou material que está a ser processado.

⁽³³⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «substâncias extraíveis» as entidades químicas que migram da superfície do equipamento utilizado no processo, quando expostas a um solvente adequado em condições extremas, para o produto ou material que está a ser processado.

- VII.9.7. Os sistemas de utilização única devem ser concebidos de modo a preservar a integridade ao longo de todo o processamento nas condições operacionais previstas. É necessário ter em conta a integridade estrutural dos componentes de utilização única quando estes possam estar expostos a condições extremas (por exemplo, processos de congelação e descongelação) durante o processamento de rotina ou o transporte, incluindo a verificação de que os dispositivos de conexão intrinsecamente estéreis (selados térmica ou mecanicamente) preservam a sua integridade nestas condições.
- VII.9.8. Devem ser estabelecidos e aplicados critérios de aceitabilidade para os sistemas de utilização única correspondentes aos riscos ou à criticalidade dos produtos e dos seus processos. Aquando da receção, todas as peças dos sistemas de utilização única devem ser verificadas para garantir que foram fabricadas, fornecidas e entregues em conformidade com as especificações aprovadas. Antes da utilização, deve ser efetuada e documentada uma inspeção visual do acondicionamento secundário (por exemplo, aspeto da embalagem exterior, das saquetas de produtos), a impressão do rótulo e a revisão dos documentos anexos (por exemplo, certificado de conformidade e prova de esterilização).
- VII.9.9. As operações manuais críticas de sistemas de utilização única, incluindo a montagem e as conexões, devem ser sujeitas a controlos adequados e verificadas durante a simulação do processo assético.

SECÇÃO VIII

MONITORIZAÇÃO AMBIENTAL E DOS PROCESSOS

VIII.1. **Requisitos gerais**

- VIII.1.1. Cada local deve dispor de um programa de monitorização ambiental e dos processos, destinado a monitorizar os controlos concebidos para minimizar o risco de contaminação microbiana e por partículas. Este programa, que deve fazer parte da estratégia global de controlo da contaminação, deve consistir normalmente nos seguintes elementos:
- monitorização ambiental — partículas totais,
 - monitorização ambiental e do pessoal — partículas viáveis,
 - temperatura, humidade relativa e outras características específicas,
 - simulação do processo assético (apenas para produtos fabricados de forma assética).
- VIII.1.2. A fiabilidade de cada um dos elementos do sistema de monitorização, se considerados isoladamente, é limitada. Por conseguinte, o resultado de cada um dos elementos acima descritos não pode ser considerado, por si só, como um indicador de assepsia. No entanto, os resultados de todos os elementos do programa ajudam a confirmar a fiabilidade da conceção, da validação e do funcionamento do sistema monitorizado.
- VIII.1.3. As informações do programa devem ser utilizadas para a certificação/libertação de rotina dos lotes e para a avaliação periódica durante as revisões do processo ou as investigações. Embora tal se aplique tanto à esterilização terminal como aos processos asséticos, importa reconhecer que a criticalidade do impacto pode variar em função do tipo de produto e de processo.

VIII.2. **Monitorização ambiental e dos processos**

- VIII.2.1. O programa de monitorização ambiental tem um duplo objetivo:
- garantir que as salas limpas e o equipamento alimentado com ar limpo continuam a manter um ambiente de limpeza do ar adequada, em conformidade com os requisitos de conceção e regulamentares,
 - detetar eficazmente desvios dos limites ambientais, que, por sua vez, desencadeiam uma investigação e uma avaliação dos riscos para a qualidade do produto.

Devem ser realizadas avaliações dos riscos para criar um programa abrangente de monitorização ambiental, incluindo a definição dos locais de amostragem, da frequência de monitorização, dos métodos de monitorização e das condições de incubação (por exemplo, tempo, temperatura(s), condições aeróbias e/ou anaeróbias). Em especial, a avaliação dos riscos deve identificar os locais críticos de monitorização, ou seja, os locais onde a presença de microrganismos durante o processamento pode comprometer a qualidade do produto (por exemplo, áreas de classe A, áreas de processamento assético e áreas de classe B com ligação direta a áreas de classe A).

As avaliações dos riscos devem basear-se nas características específicas dos insumos e do produto final do processo, na instalação, no equipamento, na criticalidade de fases e processos específicos, nas operações realizadas, nos dados da monitorização de rotina, nos dados da monitorização recolhidos durante a qualificação e no conhecimento da flora microbiana típica isolada do ambiente. Assim, é necessário um conhecimento aprofundado destes aspetos para o desenvolvimento do programa de monitorização ambiental. Devem também ser tidas em conta outras informações pertinentes, como estudos de visualização do ar.

As avaliações dos riscos devem ser revistas regularmente para confirmar a eficácia do programa de monitorização ambiental do local.

- VIII.2.2. A monitorização de rotina das salas limpas, do equipamento alimentado com ar limpo e do pessoal deve ser efetuada quando em funcionamento ao longo de todas as fases críticas do processamento, incluindo durante a instalação do equipamento.
- VIII.2.3. Outras características, como a temperatura e a humidade relativa, devem ser controladas dentro de intervalos que estejam alinhados com os requisitos aplicáveis ao produto/processamento/pessoal e contribuam para a manutenção das normas de limpeza definidas (por exemplo, classe A ou B).
- VIII.2.4. A monitorização das áreas de classe A deve demonstrar a manutenção das condições de processamento assético durante operações críticas. Deve ser efetuada em locais que apresentem o maior risco de contaminação das superfícies do equipamento, dos recipientes, dos fechos e dos produtos estéreis. A seleção dos locais de monitorização e a orientação e posicionamento dos dispositivos de amostragem devem ser adequadas para permitir obter dados fiáveis das zonas críticas.
- VIII.2.5. Os métodos de amostragem não podem constituir um risco de contaminação para as operações de fabrico.
- VIII.2.6. Devem ser definidos níveis de alerta e limites de ação adequados para os resultados da monitorização das partículas viáveis e totais. Os limites de ação máximos para as partículas totais estão descritos no quadro 5 e os limites de ação máximos para as partículas viáveis estão descritos no quadro 6. No entanto, podem ser exigidos limites de ação mais rigorosos com base na evolução dos dados, na natureza do processo ou sempre que a estratégia de controlo da contaminação assim o exigir. Os níveis de alerta para partículas viáveis e totais devem ser estabelecidos com base nos resultados dos ensaios de qualificação das salas limpas e revistos periodicamente com base nos dados contínuos sobre as tendências.
- VIII.2.7. Os níveis de alerta para a classe A (apenas partículas totais), a classe B, a classe C e a classe D devem ser fixados de modo a permitir detetar e corrigir tendências adversas (por exemplo, um número de eventos ou eventos individuais que indiquem uma deterioração do controlo ambiental).
- VIII.2.8. Os procedimentos de monitorização devem definir a abordagem para a avaliação de tendências. As tendências devem incluir, nomeadamente:
- o aumento do número de desvios dos limites de ação ou dos níveis de alerta,
 - os desvios consecutivos em relação aos níveis de alerta,
 - os desvios isolados, mas recorrentes, dos limites de ação que possam ter uma causa comum (por exemplo, desvios únicos que ocorrem sistematicamente após manutenções preventivas planeadas),
 - as mudanças no tipo e no número de microrganismos detetados e a predominância de organismos específicos. Importa prestar especial atenção aos organismos recuperados que possam indicar perda de controlo, deterioração das condições de limpeza ou presença de organismos difíceis de controlar, como microrganismos formadores de esporos e bolores.

VIII.2.9. A monitorização das salas limpas das classes C e D em funcionamento deve ser efetuada com base em dados recolhidos durante a qualificação e em dados de rotina, a fim de permitir uma análise eficaz das tendências. Os requisitos relativos aos níveis de alerta e aos limites de ação dependerão da natureza das operações realizadas. Os limites de ação podem ser mais rigorosos do que os indicados nos quadros 5 e 6.

VIII.2.10. Se os limites de ação forem excedidos, é necessária uma investigação das causas profundas, uma avaliação do potencial impacto no produto (incluindo nos lotes produzidos entre a monitorização e a comunicação) e a aplicação de medidas corretivas e preventivas (conforme adequado).

Se os níveis de alerta forem excedidos, é obrigatória uma avaliação e acompanhamento, incluindo uma eventual investigação e/ou medidas corretivas para evitar uma maior deterioração do ambiente.

O que precede deve refletir-se nos procedimentos operacionais.

VIII.3. Monitorização ambiental — partículas totais

VIII.3.1. Deve ser estabelecido um programa de monitorização de partículas totais para obter dados que permitam avaliar os potenciais riscos de contaminação e assegurar a manutenção do ambiente em estado qualificado para as operações estéreis/asséticas.

VIII.3.2. Os limites aplicáveis à concentração de partículas em suspensão no ar, para efeitos de monitorização ambiental em cada área classificada, são apresentados no quadro 5.

Quadro 5

Concentração máxima permitida de partículas totais para monitorização

Classe	Limites máximos para as partículas totais $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites máximos para as partículas totais $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	em repouso	em funcionamento	em repouso	em funcionamento
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	não predefinido ⁽¹⁾	29 300	não predefinido ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Para a classe D, os limites em funcionamento não são predeterminados. O fabricante deve estabelecer limites para o estado «em funcionamento» com base numa avaliação dos riscos e em dados de rotina, se for caso disso.

Nota 1: Os limites de partículas indicados no quadro para o estado «em repouso» devem ser atingidos após um curto período de «limpeza» definido durante a qualificação (valor indicativo inferior a 20 minutos), na ausência de pessoal e após a conclusão das operações.

Nota 2: A indicação ocasional de contagens de macropartículas, nomeadamente partículas de dimensões $\geq 5 \mu\text{m}$, em áreas de classe A pode ser considerada como sendo devida a contagens falsas causadas por ruído eletrónico, luz parasita, perda de coincidência, etc. No entanto, a contagem consecutiva ou regular de níveis baixos pode indicar um possível evento de contaminação, pelo que deve ser investigada. Estes eventos podem ser indicativos de falhas precoces no sistema de filtração da alimentação de ar da sala ou falhas de equipamento, ou podem também ser um sinal de más práticas durante a instalação das máquinas e o funcionamento de rotina.

VIII.3.3. Em áreas de classe A, a monitorização de partículas deve ser efetuada durante todo o período de processamento crítico, incluindo a montagem do equipamento.

VIII.3.4. A área de classe A deve ser monitorizada continuamente (para partículas de dimensões $\geq 0,5 \mu\text{m}$ e $\geq 5 \mu\text{m}$) e com um caudal de amostragem adequado [pelo menos 28 litros (1 pé cúbico) por minuto], de modo a captar todas as intervenções, eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema. O sistema deve correlacionar frequentemente cada resultado de uma amostra individual com níveis de alerta e limites de ação com uma frequência tal que qualquer potencial desvio possa ser identificado e corrigido em tempo útil. Os alarmes devem ser acionados se os níveis de alerta forem excedidos. Os procedimentos devem definir as medidas a tomar em resposta aos alarmes, incluindo a ponderação de monitorização microbiana adicional.

- VIII.3.5. Recomenda-se a utilização de um sistema semelhante para a área de classe B, embora a frequência da amostragem possa ser reduzida. A área de classe B deve ser monitorizada com uma frequência e uma dimensão de amostra adequadas, para garantir que o programa capta qualquer aumento dos níveis de contaminação e qualquer deterioração do sistema. Se os níveis de alerta forem excedidos, devem ser acionados alarmes.
- VIII.3.6. A seleção do sistema de monitorização deve ter em conta qualquer risco apresentado pelos materiais utilizados na operação de fabrico (por exemplo, os que envolvem organismos vivos, produtos pulverulentos ou medicamentos radiofarmacêuticos) que possam dar origem a perigos biológicos, perigos químicos ou riscos de radiação.
- VIII.3.7. Se, devido aos processos envolvidos, estiverem presentes contaminantes que possam danificar o contador de partículas ou apresentar um perigo (por exemplo, organismos vivos, produtos pulverulentos e riscos de radiação), a frequência e a estratégia utilizadas devem ser adequadas para garantir a classificação ambiental, tanto antes como após a exposição ao risco. Se necessário, deve ponderar-se uma intensificação da monitorização de partículas viáveis, a fim de assegurar uma monitorização exaustiva do processo. Além disso, a monitorização deve ser efetuada durante as operações simuladas a intervalos adequados. A abordagem definida faz parte da estratégia de controlo da contaminação.
- VIII.3.8. A dimensão das amostras de monitorização colhidas utilizando sistemas automatizados depende geralmente da taxa de amostragem do sistema utilizado. Não é necessário que o volume da amostra seja idêntico ao utilizado para a classificação formal das salas limpas e do equipamento alimentado com ar limpo. Os volumes das amostras de monitorização devem ser justificados.

VIII.4. **Monitorização ambiental e do pessoal — partículas viáveis**

- VIII.4.1. Sempre que sejam realizadas operações asséticas, é necessária uma monitorização microbiana frequente, utilizando uma combinação de métodos como placas de sedimentação, amostragem volumétrica do ar e amostragem das luvas, do vestuário e das superfícies (por exemplo, esfregaços e placas de contacto). Especificamente:

- A monitorização de partículas viáveis deve ser efetuada nas salas limpas, quando não estejam a decorrer operações normais de fabrico (por exemplo, após a desinfeção, antes do início do fabrico, após a conclusão do lote e após um período de paragem) e em salas associadas que não tenham sido utilizadas, a fim de detetar potenciais incidentes de contaminação que possam afetar os controlos nas salas limpas. Em caso de incidente, podem ser utilizados locais de amostragem adicionais para verificar a eficácia de uma medida corretiva (por exemplo, limpeza e desinfeção).
- Deve ser efetuada uma monitorização contínua das partículas viáveis do ar nas áreas de classe A (por exemplo, amostragem do ar ou placas de sedimentação) durante todo o período de processamento crítico, incluindo a montagem do equipamento (instalação assética) e o processamento crítico. Deve ponderar-se uma abordagem semelhante para as salas limpas de classe B, com base no risco de impacto no processamento assético. A monitorização deve ser realizada de modo que todas as intervenções e eventos transitórios e qualquer deterioração do sistema sejam captados e que qualquer risco causado pelas intervenções das operações de monitorização seja evitado.

Deve justificar-se a utilização do método de amostragem no âmbito da estratégia de controlo da contaminação e deve demonstrar-se que este não tem um impacto negativo nos padrões de fluxo de ar das classes A e B. As superfícies das salas limpas e do equipamento devem ser monitorizadas no final de cada operação.

- VIII.4.2. A monitorização do pessoal deve ser efetuada com base numa avaliação dos riscos, que deve ter em conta os locais, o tipo e a frequência da monitorização com base nas atividades realizadas e na proximidade de zonas críticas. A monitorização microbiana do pessoal nas áreas de classe A e de classe B é essencial. Quando as operações são de natureza manual (por exemplo, mistura assética ou enchimento assético), deve ser dada maior ênfase à monitorização microbiana do vestuário e as medidas de monitorização aplicadas devem ser justificadas no âmbito da estratégia de controlo da contaminação.

- VIII.4.3. A monitorização deve incluir a amostragem do pessoal a intervalos periódicos durante o processo. A amostragem do pessoal deve ser efetuada de modo a não comprometer o processo. Deve ser prestada especial atenção à monitorização do pessoal na sequência da participação em intervenções críticas (no mínimo, é necessário monitorizar as luvas, mas também podem ter de ser monitorizadas outras partes do vestuário, conforme aplicável ao processo) e a cada saída da sala limpa de classe B (luvas e vestuário).
- VIII.4.4. Se a monitorização das luvas for efetuada após intervenções críticas, as luvas exteriores devem ser substituídas antes da continuação da atividade. Sempre que seja necessário monitorizar o vestuário após intervenções críticas, este deve ser substituído antes de prosseguir a atividade na sala limpa.
- VIII.4.5. Se a monitorização for efetuada regularmente pelo pessoal responsável pelo fabrico, é necessária uma supervisão regular por parte da unidade de qualidade.
- VIII.4.6. Os fabricantes podem ponderar a adoção de sistemas de monitorização alternativos adequados, tais como métodos rápidos, a fim de acelerar a deteção de problemas de contaminação microbiológica e reduzir os riscos para o produto. Estes métodos rápidos e automatizados de monitorização microbiana podem ser adotados após a validação ter demonstrado a sua equivalência ou superioridade em relação aos métodos estabelecidos.
- VIII.4.7. Devem existir procedimentos para a avaliação e interpretação das ações adequadas (se necessário) à luz dos resultados obtidos a partir da amostragem. Devem estar disponíveis dados de apoio para a eficiência da recuperação dos métodos de amostragem escolhidos. Os limites de ação para a contaminação por partículas viáveis são apresentados no quadro 6.

Quadro 6

Limites máximos de ação para a contaminação por partículas viáveis

Classe	Amostra de ar UFC/m ³	Placas de sedimentação (diâmetro 90 mm), UFC/4 horas ⁽¹⁾	Placas de contacto (diâmetro 55 mm), UFC/placa ⁽²⁾	Dedadas das luvas, incluindo cinco dedos em ambas as mãos, UFC/luva
A	Ausência de crescimento ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

⁽¹⁾

- As placas de sedimentação devem estar expostas em áreas das classes A e B durante as operações (incluindo a instalação do equipamento) e mudadas, conforme necessário, após um máximo de 4 horas (o tempo de exposição deve basear-se na validação, incluindo em estudos de recuperação, e não pode ter qualquer efeito negativo na adequação dos meios utilizados).
- Para as áreas das classes C e D, o tempo de exposição (com um máximo de 4 horas) e a frequência devem basear-se nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade.
- As placas de sedimentação individuais podem estar expostas durante menos de 4 horas.

⁽²⁾ Os limites da placa de contacto aplicam-se ao equipamento, à sala e às superfícies do vestuário dentro das áreas de classe A e de classe B. A monitorização de rotina do vestuário não é normalmente exigida para as áreas das classes C e D, dependendo da sua função.

⁽³⁾ No caso das áreas de classe A, qualquer crescimento desencadeará uma investigação.

Nota 1: Os tipos de métodos de monitorização enumerados no quadro acima são apenas exemplos, podendo ser utilizados outros métodos, desde que sejam capazes de fornecer informações ao longo de todo o processo crítico durante o qual o produto pode ser contaminado (por exemplo, instalação da linha assética, processamento assético, enchimento e carregamento do liofilizador).

Nota 2: Os limites são aplicados utilizando UFC em todo o documento. Se forem utilizadas tecnologias diferentes ou novas que apresentem resultados em formatos diferentes das UFC, o fabricante deve justificar cientificamente os limites aplicados e, sempre que possível, estabelecer uma correlação com os valores em UFC.

- VIII.4.8. Os microrganismos detetados nas áreas de classe A e de classe B devem ser identificados ao nível da espécie, e deve ser avaliado o potencial impacto desses microrganismos na qualidade do produto (para cada lote envolvido) e no estado geral de controlo. A identificação dos microrganismos detetados em áreas das classes C e D deve ser considerada, se for caso disso, como parte da estratégia de controlo da contaminação (por exemplo, quando são excedidos os limites de ação ou os níveis de alerta) ou após o isolamento de organismos que possam indicar uma perda de controlo ou uma deterioração da limpeza, ou o isolamento de organismos que possam ser difíceis de controlar, como microrganismos formadores de esporos e bolores, e com uma frequência suficiente para manter uma compreensão atualizada da flora típica dessas áreas.

VIII.5. **Simulação do processo assético (também conhecida como enchimento com meios de cultura) ⁽³⁴⁾**

- VIII.5.1. A verificação periódica da eficácia dos controlos em vigor para o processamento assético deve incluir uma simulação do processo assético utilizando um meio nutritivo estéril e/ou um sucedâneo em vez do produto. A seleção do meios nutritivos e/ou do sucedâneo deve ser feita com base na capacidade dos meios e/ou do sucedâneo para imitar as características físicas do produto que representem um risco para a esterilidade do produto durante o processo assético. Se as fases de processamento forem suscetíveis de afetar indiretamente a viabilidade de qualquer contaminação microbiana introduzida (por exemplo, semissólidos, pós, materiais sólidos, microesferas, lipossomas e outras formulações produzidos de forma assética, em que o produto seja arrefecido, aquecido ou liofilizado), devem ser desenvolvidos procedimentos alternativos que representem o mais fielmente possível essas operações. Se forem utilizados materiais substitutos, tais como tampões, em partes da simulação do processo assético, o sucedâneo não pode inibir o crescimento de qualquer potencial contaminação.

A simulação do processo assético não é o principal meio de validação do processo assético ou de aspetos do processo assético. A eficácia do processo assético deve ser determinada através da conceção e dos controlos do processo, da formação do pessoal e da avaliação dos dados de monitorização.

- VIII.5.2. A simulação do processo assético deve imitar o mais fielmente possível o processo de fabrico assético de rotina e incluir todas as fases críticas de fabrico, nomeadamente:
- a) A simulação do processo assético deve avaliar todas as operações asséticas realizadas após os ciclos de esterilização e descontaminação dos materiais utilizados no processo até ao ponto em que o recipiente é selado;
 - b) No caso das formulações não filtráveis, devem ser avaliados quaisquer passos asséticos adicionais;
 - c) Se o fabrico assético for realizado numa atmosfera inerte, o gás inerte deve ser substituído por ar na simulação do processo, a menos que se pretenda realizar em condições anaeróbias;
 - d) Os processos que exijam a adição de pós estéreis devem utilizar um sucedâneo aceitável nos mesmos recipientes que os utilizados no processo em avaliação;
 - e) Devem evitar-se simulações separadas das operações unitárias individuais (por exemplo, processos que envolvam secagem, mistura, moagem e subdivisão de um pó estéril). Qualquer utilização de simulações individuais deve ser apoiada por uma justificação documentada e assegurar que a soma total das simulações individuais continua a abranger integralmente todo o processo;
 - f) O procedimento de simulação do processo para produtos liofilizados deve representar toda a cadeia de processamento assético, incluindo o enchimento, o transporte, o carregamento, uma duração representativa do tempo em câmara, o descarregamento e a selagem em condições especificadas, documentadas e justificadas, que representem os parâmetros de funcionamento no pior cenário;

⁽³⁴⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «simulação do processo assético» a simulação de todo o processo de fabrico assético, a fim de verificar se o processo é adequado para garantir a esterilidade/evitar a contaminação durante a produção. Inclui todas as operações associadas ao fabrico de rotina, tais como processos de montagem de equipamento, formulação, enchimento, liofilização e selagem, consoante o caso.

- g) A simulação do processo de liofilização deve imitar todos os aspetos do processo, exceto os que possam afetar a viabilidade ou a recuperação de contaminantes. Por exemplo, deve evitar-se o transbordamento por ebulição brusca da água ou a congelação efetiva da solução. Os fatores a ter em conta na conceção da simulação do processo assético incluem, quando aplicável:
- a utilização do ar para quebrar o vácuo, em vez de azoto ou de outros gases do processo,
 - a replicação do intervalo máximo entre a esterilização do liofilizador e a sua utilização,
 - a replicação do período máximo entre a filtração e a liofilização,
 - os aspetos quantitativos das situações que representam o pior cenário, por exemplo, o carregamento do maior número de tabuleiros ou a reprodução da duração mais longa de carregamento, em que a câmara está aberta ao ambiente.
- VIII.5.3. A simulação do processo assético deve ter em conta as manipulações e intervenções asséticas reconhecidas como ocorrendo durante a produção normal, bem como as situações que representem o pior cenário, além dos seguintes elementos:
- a) As intervenções inerentes e corretivas representativas do processo de rotina devem ser realizadas de forma e com uma frequência semelhantes às do processo assético de rotina;
 - b) A inclusão e a frequência das intervenções na simulação do processo assético devem basear-se nos riscos avaliados para a esterilidade do produto.
- VIII.5.4. A simulação do processo assético não pode ser utilizada para justificar práticas que representem riscos de contaminação desnecessários.
- VIII.5.5. Os seguintes elementos são relevantes para a elaboração do plano de simulação do processo assético:
- a) A identificação das condições que representam o pior cenário, abrangendo variáveis pertinentes como a dimensão do recipiente e a velocidade da linha, bem como o respetivo impacto no processo. O resultado da avaliação deve justificar as variáveis selecionadas;
 - b) A identificação das dimensões representativas das combinações recipiente/fecho a utilizar na validação. Pode ser ponderada uma abordagem de agrupamento ou matrização para a validação da mesma configuração de recipiente/fecho para diferentes produtos, sempre que a equivalência dos processos seja cientificamente justificada;
 - c) A identificação dos tempos máximos de conservação permitidos para o produto e para o equipamento expostos durante o processo assético;
 - d) A identificação do volume preenchido por recipiente, que deve ser suficiente para garantir que os meios de cultura entram em contacto com todas as superfícies do equipamento e dos componentes que possam contaminar diretamente o produto. O volume utilizado deve ainda deixar espaço livre suficiente para suportar o eventual crescimento microbiano e permitir a deteção de turbidez durante a inspeção;
 - e) A substituição de qualquer gás inerte utilizado no processo de fabrico assético de rotina por ar, a menos que se pretenda realizar uma simulação em condições anaeróbias. Neste caso, deve ponderar-se a inclusão pontual de simulações em condições anaeróbias como parte da estratégia global de validação, se for caso disso;
 - f) Os meios nutritivos selecionados devem ser capazes de promover o crescimento de um grupo de microrganismos de referência, tal como descrito na farmacopeia aplicável, incluindo isolados locais devidamente representativos ⁽³⁵⁾;
 - g) O método de deteção de contaminação microbiana deve ser cientificamente justificado, a fim de garantir uma deteção fiável da contaminação;

⁽³⁵⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «isolados locais» os microrganismos representativos do local adequados que são frequentemente recuperados através da monitorização ambiental nas zonas ou áreas classificadas, em especial nas áreas das classes A e B, na monitorização do pessoal ou em resultados positivos dos testes de esterilidade.

- h) A duração da simulação do processo deve ser suficiente para pôr à prova o processo, os operadores que realizam as intervenções, as mudanças de turno e a adequação do ambiente de processamento;
 - i) Se o fabricante realizar turnos diferentes ou prolongados, a simulação do processo assético deve ser concebida atendendo aos fatores específicos desses turnos que podem representar um risco para a esterilidade do produto, por exemplo, a duração máxima da presença do operador na sala limpa;
 - j) A simulação deve incluir interrupções normais do fabrico assético em que o processo está parado (por exemplo, mudanças de turno, recarregamento de dispensadores, introdução de equipamento adicional);
 - k) Deve garantir-se que a monitorização ambiental é realizada conforme exigido para a produção de rotina e ao longo de todo o período de simulação do processo;
 - l) No caso de uma campanha de fabrico, como no caso da utilização de tecnologias de barreira ou do fabrico de substâncias ativas estéreis, deve ponderar-se a conceção e a realização da simulação do processo de modo a simular os riscos associados tanto ao início como ao fim da campanha e a demonstrar que a duração da campanha não representa qualquer risco;
 - m) A realização de uma «simulação do processo assético no final da produção ou da campanha» pode ser utilizada como garantia adicional, mas não substitui a simulação do processo assético de rotina.
- VIII.5.6. No caso das substâncias ativas estéreis, a dimensão do lote deve ser suficientemente grande para representar a operação de rotina, simular a operação nas condições que representem o pior cenário e abranger todas as superfícies que possam entrar em contacto com o produto esterilizado. Além disso, todos os materiais simulados (sucedâneos ou meio de crescimento) devem ser objeto de avaliação microbiana. Os materiais de simulação devem ser suficientes para garantir a solidez da avaliação do processo a simular e não podem comprometer a recuperação de microrganismos.
- VIII.5.7. A simulação do processo assético deve ser realizada como parte da validação inicial, incluindo pelo menos três simulações consecutivas com resultado satisfatório, que abranjam todos os turnos de trabalho em que o processo assético possa ocorrer. Além disso, é obrigatório realizar uma simulação do processo assético após qualquer modificação significativa das práticas operacionais, das instalações, dos serviços ou do equipamento suscetível de afetar a garantia da esterilidade do produto (por exemplo, modificações do sistema AVAC ou do equipamento, mudanças do processo ou do número de turnos ou de pessoal, ou após um encerramento prolongado da instalação). Além disso, em geral deve repetir-se a simulação do processo assético (revalidação periódica) duas vezes por ano (aproximadamente de seis em seis meses) para cada processo assético, cada linha de enchimento e cada turno. Cada operador deve participar anualmente em, pelo menos, uma simulação de processo assético bem-sucedida. Deve ponderar-se a realização de uma simulação do processo assético após o último lote produzido antes de uma paragem, antes de longos períodos de inatividade ou antes do desmantelamento (ou seja, a retirada definitiva do processo de fabrico) ou da realocação de uma linha.
- VIII.5.8. Em caso de operação manual (por exemplo, mistura assética ou enchimento assético), cada tipo de recipiente, fecho de recipiente e conjunto de equipamentos deve ser inicialmente validado com a participação de cada operador em, pelo menos, três simulações do processo assético consecutivas bem-sucedidas e revalidado com uma simulação de processo assético aproximadamente a cada seis meses para cada operador. A dimensão do lote de simulação do processo assético deve imitar a utilizada no processo de fabrico assético de rotina.
- VIII.5.9. O número de unidades processadas (enchidas) para simulação do processo assético deve ser suficiente para simular eficazmente todas as atividades representativas do processo de fabrico assético. A justificação do número de unidades a encher deve ser tratada no âmbito da estratégia de controlo da contaminação. Normalmente, devem ser enchidas, no mínimo, 5 000 a 10 000 unidades. Para pequenos lotes (por exemplo, com menos de 5 000 unidades), o número de recipientes para simulação do processo assético deve ser, pelo menos, igual à dimensão do lote de produção.

- VIII.5.10. Antes da incubação, as unidades de simulação do processo assético cheias devem ser agitadas, rodadas ou invertidas para garantir que o meio de cultura entra em contacto com todas as superfícies interiores do recipiente. Todas as unidades integrais da simulação do processo assético devem ser incubadas e avaliadas, incluindo as unidades com defeitos sem impacto crítico na integridade do recipiente (por exemplo, defeitos cosméticos) ou as que tenham sido submetidas a controlos não destrutivos durante o fabrico.

Se forem descartadas unidades durante a simulação do processo e não forem incubadas, estas devem ser comparáveis às unidades descartadas durante um enchimento de rotina e apenas se os procedimentos operativos normalizados aplicáveis à produção especificarem que as unidades têm de ser removidas nas mesmas circunstâncias (ou seja, tipo de intervenção, localização na linha, número específico de unidades removidas). Não podem, em circunstância alguma, ser removidas mais unidades durante uma intervenção de enchimento com meio do que durante uma operação de produção. Tal inclui, por exemplo, as unidades que devem ser descartadas durante a produção de rotina após o processo de instalação ou após um tipo específico de intervenção.

- VIII.5.11. Se o processo de fabrico incluir materiais em contacto com a superfície do produto, mas que são posteriormente descartados (por exemplo, irrigações dos produtos), os materiais descartados devem ser simulados com meios nutritivos e incubados no âmbito da simulação do processo assético, a menos que seja possível demonstrar claramente que este processo de descarte não tem impacto na esterilidade do produto.
- VIII.5.12. As unidades de simulação do processo assético cheias devem ser incubadas num recipiente transparente, para garantir a deteção visual do crescimento microbiano. Se o recipiente do produto não for transparente (se se tratar, por exemplo, de vidro âmbar ou plástico opaco), podem ser substituídos por recipientes transparentes de configuração idêntica para facilitar a deteção de contaminação. Se não puder ser substituído por um recipiente transparente de configuração idêntica, deve ser desenvolvido e validado um método adequado para a deteção do crescimento microbiano. Sempre que possível, os microrganismos isolados de unidades contaminadas devem ser identificados ao nível da espécie, a fim de ajudar a determinar a fonte provável do contaminante.
- VIII.5.13. As unidades de simulação do processo assético cheias devem ser incubadas sem demora indevida, a fim de obter a melhor recuperação possível de potenciais contaminações. A seleção das condições de incubação e a duração devem ser cientificamente justificadas e validadas, de modo a proporcionar um nível adequado de sensibilidade para a deteção de contaminação microbiana.
- VIII.5.14. Após o final da incubação, as unidades enchidas durante a simulação do processo assético devem ser inspecionadas por pessoal devidamente formado e qualificado para a deteção de contaminação microbiológica. A inspeção deve ser realizada em condições que facilitem a identificação de qualquer contaminação microbiana. Além disso, deve ser realizado um controlo positivo para as amostras dessas unidades recorrendo a inoculação com uma gama apropriada de organismos de referência e isolados locais devidamente representativos.
- VIII.5.15. O objetivo é alcançar uma ausência de crescimento. Qualquer unidade contaminada é considerada como uma simulação do processo assético reprovada e são tomadas as seguintes medidas:
- a) Uma investigação para apurar a causa ou causas profundas mais prováveis;
 - b) A determinação e aplicação de medidas corretivas adequadas;
 - c) A realização de um número suficiente de simulações do processo assético consecutivas e bem-sucedidas (normalmente um mínimo de três), a fim de demonstrar que o processo regressou a um estado de controlo;
 - d) Uma revisão imediata de todos os registos adequados relativos à produção assética desde a última simulação do processo assético bem-sucedida. O resultado da revisão deve incluir uma avaliação dos riscos de eventuais incumprimentos em lotes fabricados desde a última simulação de processo assético bem-sucedida. Além disso, todos os outros lotes não colocados no mercado devem ser incluídos no âmbito da investigação. Qualquer decisão relativa ao seu estatuto em termos de libertação deve ter em conta o resultado da investigação;
 - e) A colocação em quarentena de todos os produtos fabricados numa linha após uma falha da simulação do processo, até que a falha da simulação do processo seja resolvida com sucesso;

- f) Se a investigação das causas profundas indicar que a falha esteve relacionada com a atividade do operador, devem ser tomadas medidas para limitar as atividades do operador envolvido, até que este repita a formação e seja requalificado;
 - g) A produção só deve ser retomada após a conclusão de uma revalidação bem-sucedida.
- VIII.5.16. Todas as simulações do processo assético devem ser integralmente documentadas e incluir uma conciliação das unidades processadas (por exemplo, unidades enchidas, incubadas e não incubadas). Uma justificação das unidades enchidas e não incubadas deve ser incluída na documentação. Todas as intervenções realizadas durante a simulação do processo assético devem ser registadas, incluindo a hora de início e de fim de cada intervenção e a(s) pessoa(s) envolvida(s). Todos os dados de monitorização microbiana, bem como outros dados de testes, devem ser incluídos no registo do lote relativo à simulação do processo assético.
- VIII.5.17. Uma simulação do processo assético só pode ser interrompida se houver procedimentos escritos que exijam que os lotes comerciais sejam tratados de forma igual. Nesses casos, deve ser realizada e documentada uma investigação.
- VIII.5.18. A validação do processo assético deve ser repetida quando o processo assético específico não tiver estado em funcionamento durante um período prolongado ou quando se verificar uma mudança do processo, do equipamento, dos procedimentos ou do ambiente suscetível de afetar o processo assético, ou quando forem adicionados novos recipientes ou combinações recipiente/fecho para o produto.

SECÇÃO IX

CONTROLO DA QUALIDADE

- IX.1. Deve haver pessoal disponível com formação e experiência adequadas em microbiologia e garantia da esterilidade e com conhecimento dos processos de apoio à conceção das atividades de fabrico, do regime de monitorização ambiental e de qualquer investigação que avalie o impacto de eventos ligados em termos microbiológicos à segurança do produto esterilizado.
- IX.2. As especificações relativas às matérias-primas, aos componentes e aos produtos devem incluir requisitos relativos aos limites microbianos e aos limites de partículas e de endotoxinas/pirogénios, quando considerado necessário, tendo em conta os dados de monitorização e a estratégia global de controlo da contaminação.
- IX.3. O ensaio da carga microbiana deve ser efetuado em cada lote, tanto para os produtos submetidos a enchimento assético como para os produtos submetidos a uma esterilização terminal, devendo os resultados ser ponderados no âmbito da revisão final do lote. Os limites para a carga microbiana imediatamente antes do filtro de esterilização final ou do processo de esterilização terminal devem ser fixados tendo em conta a eficiência do método a utilizar. As amostras devem ser colhidas de modo a serem representativas do pior cenário (por exemplo, no final do tempo de conservação). Se forem estabelecidos parâmetros de esterilização excessiva⁽³⁶⁾ para os produtos submetidos a uma esterilização terminal, a carga microbiana deve ser monitorizada a intervalos regulares adequados.
- IX.4. No caso dos produtos autorizados para libertação paramétrica, deve desenvolver-se um programa de apoio para a monitorização da carga microbiana pré-esterilização do produto cheio antes de se iniciar o ciclo de esterilização e deve realizar-se o teste da carga microbiana para cada lote. Os locais de amostragem das unidades cheias antes da esterilização devem basear-se no pior cenário e devem ser representativos do lote. Quaisquer organismos encontrados durante os testes da carga microbiana devem ser identificados e o seu impacto na eficácia do processo de esterilização deve ser determinado. Se for caso disso, o nível de endotoxinas/pirogénios deve também ser monitorizado.
- IX.5. O teste de esterilidade aplicado ao produto acabado deve ser validado para o produto em causa. Este teste é apenas o último de uma série de medidas críticas de controlo que garantem a esterilidade e não pode ser utilizado para garantir a esterilidade de um produto que não cumpra os parâmetros de conceção, processuais ou de validação pertinentes.

⁽³⁶⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «esterilização excessiva» um processo que é suficiente para proporcionar, pelo menos, uma redução de 12 log₁₀ dos microrganismos com um valor D mínimo de 1 minuto.

- IX.6. O teste de esterilidade deve ser realizado em condições asséticas. Além disso, as amostras colhidas para a realização de testes de esterilidade devem ser representativas de todo o lote, devendo incluir, em especial, amostras colhidas em partes do lote consideradas como estando em maior risco de contaminação, por exemplo:
- no caso dos produtos que tenham sido submetidos a enchimento assético, as amostras devem incluir recipientes enchidos no início e no fim do lote. A colheita de amostras adicionais deve ser avaliada em função do risco (por exemplo, após intervenções críticas),
 - no caso dos produtos que tenham sido esterilizados pelo calor nos seus recipientes finais, as amostras colhidas devem ser representativas dos locais que representam o pior cenário (por exemplo, a parte de cada carga potencialmente mais fria ou que demore mais a aquecer),
 - no caso dos produtos que tenham sido liofilizados, devem ser colhidas amostras de diferentes cargas de liofilização.
- Nota: Se o processo de fabrico resultar em sublotes (por exemplo, para produtos submetidos a uma esterilização terminal), devem ser colhidas amostras de cada sublote e realizados testes de esterilidade para cada sublote. Se for caso disso, deve ponderar-se a realização de testes separados para outros testes de produtos acabados.
- IX.7. Quando não for possível obter o resultado do teste de esterilidade antes da libertação por motivos de prazos de validade do produto demasiado curtos, devem ser cientificamente justificados e documentados controlos e monitorização adicionais do processo e/ou métodos de testagem alternativos aplicados para mitigar os riscos identificados.
- IX.8. Qualquer processo (por exemplo, com peróxido de hidrogénio vaporizado, radiação ultravioleta) utilizado para descontaminar as superfícies externas das amostras de esterilidade antes do teste não pode afetar negativamente a sensibilidade do método de testagem nem a fiabilidade da amostra.
- IX.9. Os meios utilizados para a testagem do produto devem ser submetidos a um controlo da qualidade de acordo com a farmacopeia antes da sua utilização. Antes da utilização, os meios utilizados para a monitorização ambiental e a simulação do processo assético devem ser testados quanto à capacidade de promoção do crescimento, utilizando um grupo de microrganismos de referência cientificamente justificado e designado e incluindo isolados locais devidamente representativos. Os testes de controlo da qualidade dos meios devem, em geral, ser realizados pelo utilizador final. O recurso a testes subcontratados ou realizados pelos fornecedores dos meios de cultura deve ser justificado e as condições de transporte devem ser devidamente tidas em conta.
- IX.10. Os dados de monitorização ambiental e os dados sobre as tendências gerados para as áreas classificadas devem ser revistos no âmbito da certificação/libertação de lotes de produtos. Deve existir um procedimento escrito que descreva as medidas a tomar sempre que se identifiquem dados de monitorização ambiental fora das tendências ou que superem os limites predefinidos. No caso dos produtos com um prazo de validade curto, em que não estão disponíveis dados ambientais relativos ao período de fabrico, é necessária uma análise dos dados disponíveis mais recentes. Além disso, pode ser ponderada a utilização de métodos rápidos/alternativos.
- IX.11. Se forem utilizados métodos microbianos rápidos e automatizados no fabrico, esses métodos devem ser validados para o(s) produto(s) ou processos em causa.
-

ANEXO II

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS

I. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

- I.1. Os requisitos adicionais previstos no presente anexo aplicam-se ao fabrico, ao controlo e à testagem de medicamentos veterinários biológicos e imunológicos, com exceção de medicamentos veterinários imunológicos inativados fabricados a partir de agentes patogénicos e de antígenos provenientes de um animal ou de animais de uma unidade epidemiológica e utilizados no tratamento desse ou desses animais da mesma unidade epidemiológica ou no tratamento de um animal ou de animais de uma unidade com uma ligação epidemiológica confirmada.

Ao longo do anexo, a referência a «medicamentos veterinários biológicos» ou «medicamentos biológicos» deve ser entendida como abrangendo também os medicamentos imunológicos.

- I.2. Em geral, os antibióticos não são considerados medicamentos biológicos. No entanto, recomenda-se aos fabricantes que cumpram os requisitos estabelecidos no presente anexo no que diz respeito aos procedimentos de fabrico descritos no presente documento que são utilizados no fabrico desses medicamentos veterinários.

- I.3. O quadro 1 ilustra as atividades de fabrico geralmente abrangidas pelo âmbito de aplicação do presente anexo.

Quadro 1

Tipo e fonte dos materiais	Exemplo de produto	Fases de fabrico abrangidas pelo presente anexo indicadas a cinzento Os requisitos das BPF devem aumentar desde as fases iniciais (por exemplo, colheita) até às fases finais de fabrico (formulação, enchimento). Nas fases iniciais de fabrico, devem ser respeitados, pelo menos, os princípios das BPF.			
Fonte humana	Enzimas derivadas da urina, hormonas	Colheita de material ⁽¹⁾	Mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, enchimento
Fontes animais ou vegetais (não geneticamente modificados/ editados)	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extratos de alérgenos, imunossoros	Colheita de matérias vegetais ou animais ⁽²⁾	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento e purificação	Formulação, enchimento
Vírus ou bactérias/ fermentação/ cultura celular, etc.	Vacinas virais ou bacterianas; enzimas/ proteínas	Estabelecimento e manutenção de bancos principais de células (BCR), bancos de células de trabalho (BCT), lotes de sementes primárias (LSP), lotes de sementes de trabalho (LST) ⁽³⁾	Cultura celular e/ou fermentação	Inativação, quando aplicável, isolamento e purificação	Formulação, enchimento
Biocologia — fermentação/ cultura celular	Produtos recombinantes, anticorpos monoclonais (AM), alérgenos, vacinas	Estabelecimento e manutenção de BCT e BCT, LSP, LST ⁽⁴⁾	Cultura celular e/ou fermentação	Isolamento, purificação, modificação	Formulação, enchimento
Fontes animais (geneticamente modificados/ editados)	Proteínas recombinantes	Banco principal e de trabalho (células geneticamente modificadas/ editadas)	Colheita, corte, mistura e/ou processamento inicial	Isolamento, purificação, modificação	Formulação, enchimento

Tipo e fonte dos materiais	Exemplo de produto	Fases de fabrico abrangidas pelo presente anexo indicadas a cinzento Os requisitos das BPF devem aumentar desde as fases iniciais (por exemplo, colheita) até às fases finais de fabrico (formulação, enchimento). Nas fases iniciais de fabrico, devem ser respeitados, pelo menos, os princípios das BPF.			
		Banco principal e de trabalho (células geneticamente modificadas/ /editadas)	Cultivo, colheita ⁽ⁱ⁾	Extração inicial, isolamento, purificação, modificação	Formulação, enchimento
Fontes vegetais (geneticamente modificados/ editados)	Proteínas recombinantes, vacinas, alergénios				

⁽¹⁾ Devem ser respeitados os princípios das BPF.

⁽²⁾ Ver a secção IV para determinar em que medida são aplicáveis os princípios das BPF.

⁽³⁾ Ver a secção VI para determinar em que medida as BPF são aplicáveis.

⁽⁴⁾ Ver a secção VI para determinar em que medida as BPF são aplicáveis. É de esperar que a manutenção do banco de células de trabalho decorra num ambiente conforme com as BPF.

⁽⁵⁾ São aplicáveis as normas de boas práticas agrícolas e de colheita (BPAC) de materiais de base de origem vegetal.

I.4. Nos casos em que exista um processo contínuo desde o aprovisionamento/isolamento da substância ativa a partir de uma fonte biológica até ao fabrico do produto acabado (por exemplo, medicamentos veterinários constituídos por células, vacinas de vetor viral, fagos), os requisitos do presente regulamento aplicam-se a todo o processo de fabrico.

II. PESSOAL

II.1. O pessoal (incluindo o pessoal envolvido na limpeza e na manutenção) empregado em áreas onde os medicamentos biológicos são fabricados e testados deve realizar ações de requalificação iniciais e periódicas específicas para os produtos fabricados e as respetivas tarefas, incluindo medidas de proteção do produto, do pessoal e do ambiente, bem como — se for caso disso — formação em microbiologia.

II.2. O pessoal deve ser protegido contra uma possível infeção pelos agentes biológicos utilizados no fabrico. No caso de agentes biológicos reconhecidos como causadores de doenças nos seres humanos, devem ser tomadas medidas adequadas para prevenir a infeção do pessoal que trabalhe com esses agentes ou com os animais de experimentação. Se for caso disso, devem ser disponibilizadas a vacinação e o acompanhamento médico adequados, tendo em conta as características específicas do produto fabricado (por exemplo, vacina BCG ⁽¹⁾, raiva, brucelose, leptospirose, produtos à base de tuberculina) e as tarefas desempenhadas pelo pessoal.

II.3. Sempre que um problema de saúde suscetível de ter um impacto negativo na qualidade do produto é declarado pelo pessoal relevante ou se manifesta de outra forma, o acesso à área de produção ou de controlo deve ser proibido.

II.4. Sempre que seja necessário para minimizar a possibilidade de contaminação cruzada, devem ser aplicadas restrições à circulação de todo o pessoal (incluindo o pessoal de controlo da qualidade, manutenção e limpeza) com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade ⁽²⁾. Regra geral, o pessoal não pode passar de áreas onde há exposição a microrganismos vivos, organismos geneticamente modificados/com edição do genoma, toxinas ou animais para áreas onde são manipulados outros produtos ou organismos diferentes. Se essa passagem for inevitável, devem ser aplicadas medidas adequadas de controlo da contaminação proporcionais aos riscos.

⁽¹⁾ Vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

⁽²⁾ O pessoal que entrar numa área confinada onde não tenha havido manipulação de organismos em operações em circuito aberto nas 12 horas anteriores não é considerado como estando em risco de contaminação, a menos que o organismo em causa seja um agente biológico cuja doença correspondente não existe no país ou área geográfica em causa ou quando a doença é objeto de medidas profiláticas ou de um programa de erradicação empreendido no país ou área geográfica em causa.

- II.5. Devem ser aplicadas medidas adequadas para evitar o transporte de agentes biológicos para fora da instalação de fabrico pelo pessoal que realiza tarefas de transporte. Dependendo do tipo de agente biológico, essas medidas podem incluir uma mudança completa de vestuário e um duche obrigatório antes da saída da área de produção.

III. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTO

III.1. Instalações

- III.1.1. As instalações devem ser concebidas de forma a controlar tanto os riscos para o produto como os riscos para o ambiente. Este objetivo pode ser alcançado através da utilização de áreas confinadas, limpas ou controladas. Em especial:

- a) Os agentes biológicos vivos altamente patogénicos devem ser manuseados em áreas confinadas (incluindo operações de controlo da qualidade, serviços de investigação e diagnóstico, etc.). O nível de confinamento deve ser adaptado à patogenicidade do agente.
- b) Sem prejuízo das medidas de confinamento que podem ser necessárias para certos organismos biológicos, como previsto na alínea a), a produção de agentes biológicos pode, em geral, ter lugar em áreas controladas, desde que seja efetuada em equipamento totalmente fechado e esterilizado e todas as conexões pertinentes sejam efetuadas em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo I.
- c) Os agentes biológicos inativados devem ser manuseados em áreas limpas. Devem também ser utilizadas áreas limpas para o manuseamento de células não infetadas isoladas de organismos multicelulares e, se for caso disso, de meios esterilizados por filtração.
- d) As operações em circuito aberto que envolvam produtos ou componentes não esterilizados posteriormente devem ser efetuadas em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo I, se for caso disso.
- e) Com exceção das operações de mistura e subsequente enchimento (ou quando são utilizados sistemas fechados), num dado momento, apenas pode ser manuseado um agente biológico dentro de uma área.
- f) As operações de produção, tais como a manutenção de células, a preparação de meios, a cultura de vírus, etc., que sejam suscetíveis de causar contaminação devem ser realizadas em áreas separadas, a menos que possam ser tomadas medidas organizativas e técnicas adequadas para evitar a contaminação.
- g) As áreas de produção onde sejam manuseados agentes biológicos particularmente resistentes à desinfecção (por exemplo, bactérias formadoras de esporos) devem ser separadas e dedicadas a esse fim específico até que os agentes biológicos tenham sido inativados, a menos que possam ser tomadas medidas organizativas e técnicas adequadas para evitar a contaminação.

- III.1.2. No âmbito da estratégia de controlo da contaminação, o grau de controlo ambiental da contaminação microbiana e por partículas das instalações de produção deve ser adaptado à substância ativa, ao produto intermédio ou acabado e à fase de produção em causa, tendo em conta o nível de potencial contaminação dos materiais de base e os riscos para o produto. Sempre que pertinente, em conformidade com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade, o programa de monitorização ambiental deve ser complementado por métodos de deteção da presença de microrganismos específicos (ou seja, organismo hospedeiro, leveduras, bolores, organismos anaeróbios, etc.).

- III.1.3. As instalações de fabrico e armazenamento, os processos e as classificações ambientais devem ser concebidos de modo a evitar a contaminação dos produtos por agentes estranhos. Sempre que os processos não sejam fechados e, por conseguinte, haja exposição do produto ao ambiente imediato da sala (por exemplo, durante a adição de suplementos, meios, tampões, gases), devem ser postas em prática medidas de controlo adequadas, incluindo controlos de engenharia e ambientais. Serão aplicados os aspetos relevantes descritos no anexo I, incluindo os aspetos relacionados com as classificações ambientais exigidas e os controlos associados.

- III.1.4. As unidades de tratamento do ar devem ser concebidas, construídas e mantidas de modo a minimizar o risco de contaminação cruzada entre diferentes áreas de fabrico, a fim de proporcionar um confinamento adequado, se for caso disso, e podem ter de ser específicas para uma determinada área. Deve ser ponderada, com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade, a utilização de sistemas de ar de passagem única.

- III.1.5. O processamento de produtos esterilizados deve ser efetuado em áreas de pressão positiva; no entanto, por razões de confinamento, é aceitável utilizar pressão negativa em áreas específicas no local de exposição a agentes patogénicos. Quando se utilizam áreas de pressão negativa ou câmaras de segurança para o processamento assético de materiais com riscos específicos (por exemplo, agentes patogénicos), estas devem ser rodeadas por uma zona limpa de pressão positiva de classe adequada. Estas cascatas de pressão devem ser claramente definidas e continuamente monitorizadas com dispositivos de alarme adequados.
- III.1.6. Os filtros de ventilação do ar devem ser hidrofóbicos e validados para o tempo de vida útil previsto, devendo ser realizados testes de integridade a intervalos adequados, com base nos princípios adequados de gestão dos riscos para a qualidade.
- III.1.7. Sempre que necessário para mitigar os riscos de contaminação, as adufas para a passagem de equipamento e as antecâmaras devem dispor de um mecanismo de bloqueio ou outro sistema adequado que impeça a abertura simultânea de mais de uma porta. As antecâmaras devem ser abastecidas com ar filtrado em conformidade com as normas aplicáveis à área de trabalho e devem estar equipadas com sistemas de extração de ar que assegurem uma circulação de ar adequada, independente da circulação de ar da área de trabalho. As adufas para a passagem de equipamento devem normalmente dispor de ventilação equivalente, podendo, no entanto, ser aceitáveis locais de passagem sem ventilação ou equipadas apenas com alimentação de ar.
- III.1.8. Os sistemas de drenagem devem ser concebidos de forma a permitir a neutralização ou descontaminação eficaz dos efluentes, minimizando assim o risco de contaminação cruzada. Deve ser garantido o cumprimento da regulamentação local, de forma a minimizar o risco de contaminação do ambiente externo, tendo em conta o risco biológico associado aos resíduos gerados.

Confinamento

- III.1.9. As instalações de confinamento devem ser concebidas de forma a permitir uma desinfeção fácil e devem ter as seguintes características:
- Ausência de ventilação direta para o exterior;
 - Ventilação com ar em pressão negativa: o ar deve ser extraído através de filtros HEPA e não deve ser recirculado, exceto para a mesma área e desde que seja novamente filtrado utilizando filtros HEPA (normalmente, esta condição é satisfeita encaminhando o ar recirculado através da alimentação normal dos filtros HEPA para essa área). A reciclagem do ar entre áreas só é aceitável se este passar por dois filtros HEPA de saída, sendo o primeiro continuamente monitorizado quanto à sua integridade, e se existirem medidas adequadas para garantir ventilação segura do ar de saída em caso de falha deste filtro.
Quando forem utilizadas áreas de pressão negativa para efeitos de confinamento do processamento assético de materiais com riscos especiais, essas áreas devem ser combinadas com uma zona limpa de pressão positiva de classe adequada [adufa com um sistema de «bolha de pressão» (*pressure bubble*) ou de «sumidouro de pressão» (*pressure sink*)]. Estas cascatas de pressão devem ser claramente definidas e continuamente monitorizadas com dispositivos de alarme adequados;
 - Em derrogação da alínea b), o ar proveniente das áreas de fabrico utilizadas para o manuseamento de organismos exóticos⁽³⁾ deve ser ventilado através de dois conjuntos de filtros HEPA em série e o ar proveniente das áreas de produção não pode ser recirculado;
 - Deve ser criado um sistema de recolha e desinfeção de efluentes líquidos, incluindo os condensados contaminados provenientes de esterilizadores, biorreatores, etc. Além disso, os resíduos sólidos, incluindo carcaças de animais, devem ser desinfetados, esterilizados ou incinerados, conforme adequado. Os filtros contaminados devem ser removidos utilizando um método seguro;
 - As antecâmaras devem ser concebidas e utilizadas como adufas e, se for caso disso, equipadas com instalações sanitárias e chuveiros. Os diferenciais de pressão do ar devem ser tais que não haja fluxo de ar entre a área de trabalho e o ambiente exterior nem risco de contaminação do vestuário exterior usado fora da área;

⁽³⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «organismo exótico» um agente biológico cuja doença correspondente não existe num país ou área geográfica pertinente ou quando a doença é objeto de medidas profiláticas ou de um programa de erradicação empreendido no país ou área geográfica em causa.

- f) Existe um sistema de adufa para a passagem de equipamento, construído para que não haja fluxo de ar contaminado entre a área de trabalho e o ambiente exterior nem risco de contaminação do equipamento dentro da adufa. A adufa deve ter dimensões adequadas para permitir a descontaminação eficaz da superfície dos materiais que passam através dela. Deve existir um dispositivo de temporização no sistema de bloqueio das portas, a fim de conceder tempo suficiente para que o processo de descontaminação seja eficaz;
- g) Se adequado, deve ser utilizada uma autoclave de dupla porta, como barreira, para a remoção segura de resíduos e a introdução de artigos esterilizados.

III.1.10. As medidas e os procedimentos aplicados para efeitos de confinamento tendo em vista a segurança dos operadores e do ambiente não podem ser incompatíveis com os necessários para garantir a qualidade dos produtos.

Instalação multiprodutos

III.1.11. O fabrico de medicamentos biológicos numa instalação multiprodutos é aceitável se forem aplicadas medidas adequadas para evitar a contaminação cruzada, tais como:

- medidas para evitar a contaminação cruzada de áreas ou equipamentos não relacionados (por exemplo, utilização de componentes de utilização única e medidas de engenharia, como sistemas fechados),
- procedimentos validados de limpeza e descontaminação antes do fabrico subsequente de outros produtos, abrangendo também o sistema de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC),
- monitorização ambiental em áreas adjacentes — durante o fabrico e após a conclusão da limpeza e descontaminação — específica para o microrganismo fabricado. Os riscos decorrentes da utilização de determinados equipamentos de monitorização (por exemplo, monitorização de partículas em suspensão no ar) em áreas de manuseamento de organismos vivos e/ou formadores de esporos devem ser tidos devidamente em conta,
- controlos da circulação/remoção de produtos, equipamento, equipamento auxiliar (por exemplo, para calibração e validação) e artigos descartáveis, a fim de evitar a contaminação de outras áreas, outros produtos ou diferentes fases do produto (por exemplo, evitar a contaminação de produtos inativados ou baseados em toxoides com produtos não inativados),
- fabrico baseado em campanhas.

Sempre que a produção envolva o fabrico de vários lotes de pequena dimensão a partir de diferentes materiais de base, devem ser tidos em conta fatores como o estado de saúde dos dadores e o risco de perda total do produto ao ponderar a aceitação de fabrico simultâneo desses lotes.

III.1.12. Para as operações de acabamento (formulação, enchimento e acondicionamento), a avaliação da necessidade de instalações específicas deve também ter em conta as características específicas do produto biológico em causa e as características de outros produtos, incluindo quaisquer produtos não biológicos, manuseados na mesma instalação.

Outras medidas de controlo das operações de acabamento podem incluir a necessidade de ordens de adição de materiais, velocidades de mistura, controlos de tempo e temperatura e limites de exposição à luz específicos, bem como procedimentos de confinamento e limpeza em caso de derrames.

III.2. **Equipamento**

III.2.1. O equipamento utilizado durante o manuseamento de organismos vivos e células, incluindo o equipamento utilizado para a amostragem, deve ser adequado para evitar a contaminação durante o processamento, facilitar a descontaminação e a esterilização (se for caso disso) e evitar quaisquer trocas acidentais entre diferentes organismos ou produtos.

Deve ser prestada especial atenção às medidas de controlo destinadas a evitar a contaminação cruzada de partes de equipamentos que não sejam fixas, tais como tubagens, válvulas e filtros (por exemplo, identificação adequada da sua função).

- III.2.2. O equipamento utilizado para o armazenamento de agentes ou produtos biológicos deve ser adequado e utilizado de modo a evitar eventuais trocas acidentais. Todos os artigos armazenados devem ser rotulados de forma clara e inequívoca e em recipientes estanques.
- III.2.3. Se for caso disso, o equipamento deve estar equipado com sistemas de registo e/ou alarme (por exemplo, equipamento que exija controlo da temperatura). Para evitar avarias, deve ser implementado um sistema de manutenção preventiva, juntamente com uma análise das tendências dos dados registados.
- III.2.4. O equipamento fechado utilizado para confinamento primário deve ser concebido e testado periodicamente, a fim de assegurar a prevenção da fuga de agentes biológicos para o ambiente de trabalho imediato. As aberturas para entrada e saída de gases devem ser protegidas de modo a assegurar um confinamento adequado, por exemplo, através da utilização de filtros de esterilização hidrofóbicos. A introdução ou remoção do material deve ser feita utilizando um sistema fechado esterilizável ou, eventualmente, num fluxo de ar laminar adequado.
- III.2.5. Se necessário, o equipamento deve ser devidamente esterilizado por um método validado. O equipamento utilizado para purificação, separação ou concentração deve ser esterilizado ou desinfetado pelo menos entre cada utilização para diferentes produtos. O efeito dos métodos de esterilização na eficácia e na validade do equipamento deve ser estudado para determinar o tempo de vida do equipamento.
- III.2.6. Sempre que adequado, devem ser utilizados sistemas de «higienização em circuito fechado» ⁽⁴⁾ e «esterilização em circuito fechado» ⁽⁵⁾. As válvulas dos recipientes de fermentação devem ser completamente esterilizáveis a vapor.
- III.2.7. O carregamento dos liofilizadores requer uma área limpa/confinada adequada. O descarregamento dos liofilizadores contamina o ambiente imediato. Por conseguinte, no caso dos liofilizadores de porta única, a sala limpa deve ser descontaminada antes de ser introduzido um novo lote de fabrico na área, a menos que esse lote envolva o(s) mesmo(s) organismo(s). Após cada ciclo, os liofilizadores de porta dupla devem ser esterilizados, a menos que sejam abertos numa área limpa. A esterilização dos liofilizadores deve ser efetuada em conformidade com o anexo I. Em caso de campanha de fabrico, estes devem ser esterilizados, pelo menos, após cada campanha.

IV. ANIMAIS

A utilização de animais ou de matérias de origem animal no fabrico de medicamentos veterinários está sujeita a requisitos adicionais específicos:

- a) As substâncias e os produtos biológicos devem respeitar a versão mais recente da Nota orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário;
- b) As especificações relativas às matérias de origem animal devem ter em conta aspetos como a idade, o peso e o estatuto sanitário dos animais, conforme adequado e em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado;
- c) Quando aplicável, devem ser cumpridos os requisitos da farmacopeia, incluindo a necessidade de ensaios específicos em fases definidas;
- d) Deve ser criado um programa de saúde para monitorizar a presença de agentes adventícios que suscitem preocupação (doenças zoonóticas, doenças dos animais de base). A criação desse programa deve basear-se em aconselhamento especializado. Em especial, importa ter em conta relatórios de fontes fidedignas sobre a prevalência nacional de doenças aquando da avaliação dos fatores de risco e de mitigação. Essas fontes incluem a Organização Mundial da Saúde Animal (OMSA) ⁽⁶⁾, bem como informações relativas ao(s) programa(s) de monitorização e controlo sanitário a nível nacional e local;

⁽⁴⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «higienização em circuito fechado» um método, geralmente automatizado, utilizado para limpar as superfícies internas dos equipamentos, tubagens, recipientes e respetivos acessórios, sem os desmontar.

⁽⁵⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «esterilização em circuito fechado» um método, geralmente automático, de esterilização das superfícies internas dos equipamentos, tubagens, recipientes e respetivos acessórios, utilizando vapor, sem desmontar o equipamento.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) Devem investigar-se os casos de doenças nos animais de base/dadores, com vista a determinar a sua adequação, e a adequação de outros animais com os quais tenham tido contacto, para continuarem a ser utilizados (no fabrico, como fontes de materiais de base e matérias-primas, nos controlos da qualidade e nos ensaios de segurança). As decisões devem ser documentadas.
Deve existir um procedimento retrospectivo que possa ser tido em conta no processo de decisão quanto à adequação continuada da substância ativa biológica ou do medicamento no qual foram utilizados ou incorporados os materiais de base ou matérias-primas de origem animal. Este processo de decisão pode incluir o reensaio de amostras retidas de colheitas anteriores do mesmo animal dador (quando aplicável) para determinar a última dádiva negativa.
O intervalo de segurança dos agentes terapêuticos utilizados no tratamento dos animais de base/dadores deve ser documentado e utilizado para determinar a exclusão desses animais do programa durante períodos definidos;
- f) Deve ser prestada especial atenção à prevenção e monitorização de infeções nos animais de base/dadores, incluindo aspetos relacionados com o aprovisionamento, as instalações, a criação, os procedimentos de bioproteção, os regimes de testagem ou o controlo do material de cama e das matérias-primas para a alimentação animal. Trata-se de uma questão de especial relevância para os animais isentos de agentes patogénicos especificados ⁽⁷⁾, em que devem ser cumpridos os requisitos da monografia da Farmacopeia Europeia. O alojamento e a monitorização sanitária devem ser definidos para outras categorias de animais (por exemplo, bandos ou rebanhos saudáveis).
- g) No caso dos produtos fabricados a partir de animais geneticamente modificados ou cujo genoma tenha sido editado, a rastreabilidade deve ser mantida na criação desses animais a partir dos animais de base.
- h) O alojamento dos animais utilizados na produção e no controlo de substâncias ativas biológicas e medicamentos biológicos deve estar separado das áreas de produção e de controlo. Esse alojamento deve dispor de medidas adequadas aplicáveis a áreas de confinamento e/ou áreas limpas e devem estar separadas de outros alojamentos para animais. É particularmente importante garantir o devido confinamento do alojamento para animais onde são instalados os animais utilizados para o controlo da qualidade que envolva a utilização de agentes biológicos patogénicos.
- i) No local de produção, os animais, os agentes biológicos e os testes neles efetuados devem ser devidamente identificados, a fim de evitar qualquer risco de confusão e controlar todos os perigos identificados.
- j) Devem ser aplicadas medidas adequadas para garantir a qualidade e a rastreabilidade das matérias de origem animal provenientes de matadouros. Concretamente, o contrato/acordo de fornecimento com o matadouro deve estipular as medidas necessárias para garantir a rastreabilidade dos materiais de origem, bem como a aplicação de medidas adequadas de higiene e outras medidas de controlo necessárias no matadouro;
- k) Devem ser aplicados controlos adequados (baseados nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade) ao longo da cadeia de abastecimento e durante o transporte de animais ou de matérias de origem animal utilizados no fabrico de medicamentos veterinários, incluindo documentação pormenorizada para assegurar a rastreabilidade. É necessário garantir a rastreabilidade, nomeadamente da circulação de material entre os locais de recolha inicial, purificação parcial e final, locais de armazenamento, centros de distribuição, consolidadores e intermediários. Estas disposições devem ser registadas em pormenor, e quaisquer infrações devem ser registadas e sujeitas a investigação e tomada de medidas.

⁽⁷⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «isentos de agentes patogénicos especificados» os animais indemnes de agentes patogénicos especificados. Tais bandos ou rebanhos partilham um ambiente comum e têm os seus próprios cuidadores que não têm contacto com grupos não isentos de agentes patogénicos especificados.

V. MATERIAIS DE BASE E MATÉRIAS-PRIMAS

- V.1. A fonte, a origem e a adequação dos materiais de base e matérias-primas biológicos (por exemplo, crioprotetores, células de suporte, reagentes, meios de cultura, tampões, soro, enzimas, citocinas, fatores de crescimento) devem ser claramente definidas em especificações escritas. As especificações devem incluir os requisitos de qualidade necessários para garantir a adequação dos materiais à utilização prevista e para minimizar a variabilidade (abrangendo aspetos relevantes da produção e do controlo). Os controlos microbiológicos são particularmente importantes. As especificações definidas devem estar em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. Os materiais de base e as matérias-primas devem ser devidamente identificados nas várias fases de produção.
- V.2. Se os resultados do(s) teste(s) necessário(s) para a libertação dos materiais de base demorarem muito tempo (por exemplo, dos testes de esterilidade), pode ser admissível processar os materiais de base antes de os resultados do(s) teste(s) estarem disponíveis, desde que o risco associado à utilização de um material eventualmente reprovado e o seu potencial impacto noutros lotes seja compreendido e avaliado de acordo com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade. Nesses casos, a libertação de um produto acabado ficará subordinada aos resultados satisfatórios desses testes.
- V.3. O risco de contaminação dos materiais de base e das matérias-primas durante a sua passagem ao longo da cadeia de abastecimento deve ser avaliado, com especial destaque para as EET. Devem também ser tidos em conta os materiais que entram em contacto direto com o equipamento de fabrico ou com o produto (tais como os meios utilizados em experiências de enchimento e os lubrificantes que possam entrar em contacto com o produto).
- V.4. Deve ser aplicada uma estratégia de controlo para proteger o produto e a preparação de soluções, tampões e outras adições com base nos princípios estabelecidos no anexo 1. Os controlos necessários relativos à qualidade dos materiais de base e das matérias-primas, bem como ao processo de fabrico assético, são particularmente importantes para os produtos para os quais a esterilização final não é possível.
- V.5. Caso seja necessária a esterilização dos materiais de base e das matérias-primas, esta deve ser efetuada — se possível — pelo calor. Se necessário, podem também ser utilizados outros métodos adequados para a inativação de materiais biológicos (por exemplo, irradiação e filtração).
- V.6. Em geral, a utilização de antibióticos nas fases iniciais de fabrico para reduzir a carga microbiana (por exemplo, carga microbiana associada à colheita de células e tecidos vivos) deve ser evitada. A sua utilização deve ser devidamente justificada. Nesses casos, a presença de antibióticos deve ser removida do processo de fabrico na fase especificada na autorização de introdução no mercado.
- V.7. Devem ser aplicadas medidas adequadas ao longo de toda a cadeia de abastecimento para assegurar a rastreabilidade das substâncias de origem animal e humana utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários.

As informações relativas à saúde do dador (humano ou animal) que tenham impacto na qualidade do medicamento veterinário e que fiquem disponíveis após a sua obtenção devem ser tidas em conta nos procedimentos de recolha dos produtos.

VI. SISTEMAS DE LOTE SEMENTE E DE BANCOS DE CÉLULAS

- VI.1. A fim de evitar a deriva indesejada de propriedades que possa resultar de subculturas repetidas ou de múltiplas gerações, a produção de substâncias e produtos biológicos obtidos por cultura microbiana, cultura celular ou propagação em embriões e animais deve basear-se num sistema de lote de sementes primárias e de sementes de trabalho ⁽⁸⁾ e/ou de bancos principais de células ou bancos de células de trabalho ⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «lote de sementes primárias» uma cultura de um microrganismo distribuída em recipientes a partir de um único lote a granel e processada em conjunto numa única operação, de modo a garantir a uniformidade e a estabilidade e a evitar a contaminação.

Para efeitos do presente anexo, entende-se por «lote de sementes de trabalho» uma cultura de um microrganismo derivada do lote de sementes primárias e destinada a ser utilizada na produção.

⁽⁹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «banco principal de células» uma cultura de células distribuídas em recipientes numa única operação, processadas em conjunto e armazenadas de modo a assegurar a uniformidade e a estabilidade e a evitar a contaminação. Para efeitos do presente anexo, entende-se por «banco de células de trabalho» uma cultura de células derivada do banco principal de células e destinada a ser utilizada na preparação de culturas de células de produção. O termo banco de células de trabalho geneticamente modificadas/com edição do genoma é utilizado na mesma aceção, mas para plantas ou animais geneticamente modificados ou com edição do genoma.

- VI.2. O número de gerações (duplicações, passagens) entre o lote semente ou o banco de células, a substância ativa biológica e o produto acabado deve ser coerente com as especificações constantes da autorização de introdução no mercado.
- VI.3. No âmbito da gestão do ciclo de vida dos produtos, o estabelecimento de lotes semente e bancos de células, incluindo as gerações primária e de trabalho, deve ser realizada em circunstâncias comprovadamente adequadas, nomeadamente num ambiente controlado de maneira adequada para proteger o lote semente e o banco de células, bem como o pessoal que os manuseia. Além disso, durante o estabelecimento do lote semente e do banco de células, nenhum outro material vivo ou infeccioso (por exemplo, vírus, linhas celulares ou estirpes celulares) deve ser manuseado simultaneamente na mesma área ou pelas mesmas pessoas.
- VI.4. Para as fases anteriores à geração da semente primária ou do banco principal de células, em que apenas podem ser aplicados os princípios das BPF, deve estar disponível documentação de apoio à rastreabilidade, nomeadamente no que diz respeito aos componentes utilizados durante o desenvolvimento que podem ter impacto na segurança do produto (por exemplo, reagentes de origem biológica), desde o aprovisionamento inicial e o desenvolvimento genético, se aplicável. No caso das vacinas, é necessário cumprir os requisitos da monografia 01/2023:0062 «Vaccines for veterinary use», da Farmacopeia Europeia.
- VI.5. Após o estabelecimento de bancos principais de células e bancos de células de trabalho e de lotes de sementes primárias e de trabalho, devem ser seguidos procedimentos de quarentena e de libertação, incluindo a caracterização adequada e a realização de testes para deteção de contaminantes. A sua adequação contínua para utilização deve ser também demonstrada pela coerência das características e da qualidade dos sucessivos lotes do produto. As provas da estabilidade e recuperação das sementes e dos bancos devem ser documentadas e os registos conservados de forma a permitir a avaliação de tendências.
- VI.6. Os lotes semente e os bancos de células devem ser armazenados e utilizados de forma a minimizar os riscos de contaminação (por exemplo, armazenados na fase de vapor do azoto líquido em recipientes selados) ou de alteração. As medidas de controlo relativas ao armazenamento de diferentes sementes e/ou células na mesma área ou equipamento devem evitar trocas acidentais e ter em conta a natureza infecciosa dos materiais, a fim de evitar a contaminação cruzada.
- VI.7. Os recipientes de armazenamento devem ser selados, claramente rotulados e conservados a uma temperatura adequada. Deve ser mantido um inventário das existências. A temperatura de armazenamento deve ser registada continuamente e, quando utilizado, o nível de azoto líquido deve ser monitorizado. Devem registar-se quaisquer desvios em relação aos limites fixados e as medidas corretivas e preventivas adotadas.
- VI.8. É conveniente dividir as existências e armazená-las em diferentes locais, de modo a minimizar os riscos de perda total. Os controlos nesses locais devem prestar as garantias descritas nos números anteriores.
- VI.9. As condições de armazenamento e de manuseamento das existências devem ser geridas de acordo com os mesmos procedimentos e parâmetros. Uma vez removidos do sistema de gestão de lotes semente/bancos de células, os recipientes não podem ser devolvidos às existências.
- VII. PRODUÇÃO
- VII.1. Os princípios de gestão dos riscos para a qualidade devem ser aplicados em todas as fases do fabrico de medicamentos veterinários biológicos, a fim de minimizar a variabilidade do processo e aumentar a reprodutibilidade. A eficácia das medidas aplicadas deve ser reavaliada durante as revisões da qualidade do produto.
- VII.2. Os parâmetros operacionais (de processo) críticos e outros parâmetros de entrada que afetem a qualidade do produto devem ser identificados, validados, documentados e comprovadamente mantidos dentro dos parâmetros exigidos.
- VII.3. As mudanças introduzidas no processo de fabrico devem cumprir os requisitos estabelecidos no artigo 26.º, n.º 3. Além disso, os efeitos cumulativos dessas mudanças na qualidade, segurança e eficácia do produto acabado devem ser avaliados periodicamente.

- VII.4. Quando forem utilizados materiais de base provenientes de diferentes dadores, devem ser aplicados controlos adequados para minimizar o risco de contaminação cruzada ou de trocas acidentais.
- VII.5. No caso de materiais biológicos que não possam ser esterilizados (por exemplo, por filtração), o processamento deve ser realizado de forma assética, a fim de minimizar a introdução de contaminantes. Devem ser aplicados os requisitos de fabrico assético estabelecidos no anexo I.
- VII.6. Os termos da autorização de introdução no mercado ou, se aplicável, as monografias da farmacopeia determinam se, e até que fase, as substâncias e os materiais utilizados no fabrico de medicamentos veterinários biológicos podem apresentar uma carga microbiana definida ou se têm de ser estéreis. Devem ser aplicados controlos adequados para garantir o respeito dos limites especificados.
- VII.7. Devem aplicar-se medidas adequadas ao longo de todas as fases de produção e controlos para evitar ou minimizar a presença de carga microbiana indesejada, bem como os metabolitos e endotoxinas associados.
- VII.8. Deve aplicar-se uma estratégia de controlo para a entrada de artigos e materiais nas áreas de produção, com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade. Esta estratégia deve englobar os seguintes aspetos, se aplicável:
- a) No caso dos processos asséticos, os artigos e materiais termoestáveis que entrem numa área limpa/confinada ⁽¹⁰⁾ devem, de preferência, fazê-lo através de uma autoclave ou de um forno de dupla porta. Os artigos e materiais termolábeis devem entrar através de uma adufa com portas sujeitas a bloqueio, onde são sujeitos a procedimentos eficazes de desinfeção das superfícies. A esterilização de artigos e materiais noutras locais é admissível, desde que sejam utilizados múltiplos invólucros, em função do número de fases de entrada na área limpa, e que a entrada ocorra através de uma adufa, com as precauções adequadas de desinfeção das superfícies;
 - b) O equipamento, os artefactos de vidro, as superfícies externas dos recipientes de produtos e outros materiais similares devem ser desinfetados utilizando um método validado antes de serem transferidos de uma área confinada. Apenas os materiais absolutamente necessários devem entrar ou sair da área;
 - c) Os resíduos líquidos ou sólidos, tais como detritos após a colheita de ovos, frascos de cultura descartáveis, culturas indesejadas ou agentes biológicos, devem, preferencialmente, ser esterilizados ou desinfetados antes de serem transferidos de uma área confinada. No entanto, em alguns casos, soluções alternativas como a utilização de recipientes selados ou tubagens poderão ser adequadas;
 - d) Sempre que as matérias-primas pertinentes/críticas (como meios de cultura e tampões) tenham de ser medidas ou pesadas durante o processo de produção (por exemplo, devido a preocupações com a variabilidade), podem ser mantidas na área de produção, por um período especificado, pequenas existências dessas matérias-primas, com base em critérios definidos (por exemplo, durante o período de fabrico do lote ou da campanha).
- VII.9. É necessário demonstrar a adequação das propriedades de promoção do crescimento dos meios de cultura à utilização a que estes se destinam. Se possível, os meios de cultura devem ser esterilizados *in situ*.
- VII.10. A adição de materiais ou culturas a fermentadores e outros recipientes e a amostragem devem ser realizadas em condições cuidadosamente controladas, a fim de evitar a contaminação e, no caso de microrganismos vivos, fugas. Deve verificar-se que, no momento da adição ou da amostragem, os recipientes estão corretamente conectados. Os gases, meios, ácidos ou alcalinos, agentes antiespuma e outros materiais introduzidos em biorreatores estéreis devem ser estéreis, quando necessário.
- VII.11. Pode ser necessária a monitorização contínua de alguns processos de produção, como a fermentação (por exemplo, monitorização contínua de parâmetros como temperatura, pH, pO₂ e CO₂, bem como a taxa de alimentação ou a fonte de carbono no que diz respeito ao crescimento das células), devendo esses dados ser integrados no registo do lote. Deve ser dada especial atenção aos controlos da qualidade exigidos quando se utiliza a cultura contínua.

⁽¹⁰⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «área limpa/confinada» uma área construída e utilizada de modo a atingir simultaneamente os objetivos de uma área limpa e de uma área de contenção.

- VII.12. A formação de gotículas e a produção de espuma devem ser evitadas ou minimizadas tanto quanto possível durante o fabrico. A centrifugação e a mistura de produtos podem conduzir à formação de aerossóis. Por conseguinte, essas atividades devem ser adequadamente confinadas, a fim de minimizar o risco de contaminação cruzada ou, se for caso disso, os riscos para os operadores ou para o ambiente.
- VII.13. Os derrames acidentais, sobretudo de organismos vivos, devem ser resolvidos de forma rápida e segura. Devem estar disponíveis medidas de descontaminação validadas para cada organismo ou grupo de organismos relacionados. No caso de diferentes estirpes de uma única espécie de bactérias ou vírus muito semelhantes, o processo de descontaminação pode ser validado com uma estirpe representativa, a menos que haja razões para crer que estas variam significativamente na sua resistência ao(s) agente(s) utilizado(s).
- VII.14. Os materiais de produção e de controlo, incluindo a documentação, que estejam claramente contaminados, nomeadamente por derrames, aerossóis ou por exposição a um organismo potencialmente perigoso, devem ser devidamente descontaminados ou as informações devem ser transferidas por meios alternativos.
- VII.15. Devem tomar-se precauções para evitar qualquer contaminação ou confusão durante a incubação. Devem ser utilizadas incubadoras separadas para recipientes infetados e não infetados e também, de um modo geral, para diferentes organismos ou células. Só são admissíveis incubadoras que contenham mais do que um organismo ou tipo de célula se forem tomadas medidas adequadas para selar os recipientes, bem como para descontaminar a superfície e separar os recipientes. Os recipientes de cultura e quaisquer outros recipientes devem ser rotulados de forma cuidadosa e clara. Devem ser estabelecidos procedimentos específicos de limpeza/descontaminação das incubadoras.
- VII.16. Nos casos em que é realizado um processo de inativação ou remoção de vírus durante o fabrico, devem ser tomadas medidas para evitar o risco de recontaminação de produtos tratados por produtos não tratados. Os recipientes que contêm produtos inativados não podem ser abertos nem amostrados em áreas que contenham agentes biológicos vivos. No caso dos produtos esterilizados e do fabrico assético, o manuseamento deve ser efetuado em conformidade com o anexo I.
- VII.17. O processo de inativação de organismos vivos deve ser validado. No caso dos produtos que são inativados pela adição de um reagente (por exemplo, microrganismos durante o fabrico de vacinas), o processo deve assegurar a inativação completa do organismo vivo e evitar qualquer contaminação subsequente a partir de qualquer superfície do equipamento.
- VII.18. Quando é utilizado equipamento de cromatografia em campanhas de fabrico e em ambientes multiproduto, deve ser aplicada uma estratégia de controlo adequada (baseada nos princípios de gestão dos riscos) para matrizes, invólucros e equipamento associado. Não se recomenda a reutilização da mesma matriz em diferentes fases do processamento. Em caso de reutilização, esta deve ser apoiada por dados de validação adequados. Devem ser definidos os critérios de aceitabilidade, as condições de funcionamento, os métodos de regeneração, a vida útil e os métodos de desinfeção ou esterilização das colunas cromatográficas.
- VII.19. Os requisitos aplicáveis à utilização de equipamento e materiais irradiados são estabelecidos no anexo VII.
- VII.20. O enchimento deve ser efetuado o mais rapidamente possível após a produção. Os recipientes de produtos a granel, antes do enchimento, devem ser selados, adequadamente rotulados e armazenados em condições de temperatura especificadas.
- VII.21. Em caso de atraso entre o enchimento dos recipientes finais e a sua rotulagem e acondicionamento, devem ser estabelecidos procedimentos para a armazenagem dos recipientes não rotulados, a fim de evitar confusões e garantir condições de armazenamento satisfatórias. Deve ser dada especial atenção ao armazenamento de produtos termolábeis ou fotossensíveis. Devem ser especificadas as temperaturas de armazenamento.
- VII.22. Deve ser implementado um sistema para garantir a integridade e o fecho dos recipientes após o enchimento, sempre que os produtos finais ou os produtos intermédios apresentem riscos específicos, e devem ser estabelecidos procedimentos para lidar com eventuais fugas ou derrames. Devem também existir procedimentos relativos às operações de enchimento e acondicionamento, de modo a manter o produto dentro dos limites especificados aplicáveis, por exemplo, de tempo e/ou temperatura.

VII.23. O manuseamento de frascos (incluindo a colocação das cápsulas de fecho) que contenham agentes biológicos vivos deve ser efetuado de modo a evitar a contaminação de outros produtos ou a fuga dos agentes vivos para o ambiente de trabalho ou para o exterior. A viabilidade desses organismos e a sua classificação biológica devem ser tidas em conta no âmbito da gestão desses riscos.

VII.24. Deve assegurar-se a adequação dos materiais de acondicionamento primário tendo em conta as características do produto e as condições de armazenamento (por exemplo, produtos que devem ser armazenados a temperatura ultrabaixa). A compatibilidade dos rótulos com as temperaturas ultrabaixas de armazenamento, caso estas sejam utilizadas, deve ser verificada.

VIII. CONTROLO DA QUALIDADE

VIII.1. Uma vez que os controlos de produtos biológicos envolvem geralmente técnicas de análise biológica, que normalmente têm uma variabilidade superior à das determinações físico-químicas, deve ser dada especial atenção aos controlos durante o fabrico. Os testes de controlo durante o fabrico devem ser realizados em fases adequadas da produção, de modo a controlar as condições importantes para a qualidade do produto acabado. Deve ser dada especial atenção aos controlos da qualidade quando se utiliza a cultura contínua.

VIII.2. Pode ser necessária uma monitorização contínua dos dados durante um processo de produção, por exemplo a monitorização de parâmetros físicos durante a fermentação.

VIII.3. Pode ser necessário conservar amostras de produtos intermédios em quantidade suficiente e em condições de armazenamento adequadas para permitir a repetição ou confirmação de um controlo do lote.

VIII.4. Sempre que os produtos intermédios possam ser armazenados por períodos prolongados (dias, semanas ou períodos mais longos), deve ponderar-se a inclusão, no programa em prol da estabilidade contínua, de lotes de produtos acabados produzidos a partir de materiais conservados durante o seu tempo máximo durante o fabrico.

VIII.5. A monitorização em prol da estabilidade contínua pode exigir a realização de ensaios em animais. Nesses casos, se não estiverem disponíveis métodos de ensaio alternativos e com vista a reduzir a utilização de animais para fins de experimentação, a frequência dos ensaios pode ser adaptada de acordo com uma abordagem baseada nos riscos. Caso o protocolo de estabilidade o justifique do ponto de vista científico, podem ser também aplicadas abordagens de agrupamento e matrização.

VIII.6. No caso dos produtos celulares, devem ser realizados testes de esterilidade em culturas celulares ou bancos de células sem antibióticos, a fim de comprovar a ausência de contaminação bacteriana e fúngica e permitir a deteção de organismos de cultura difícil, se for caso disso.

VIII.7. No caso dos medicamentos biológicos com um prazo de validade curto (ou seja, um período de 14 dias ou menos) que exijam certificação do lote antes da conclusão de todos os testes de controlo da qualidade do produto final (por exemplo, testes de esterilidade), deve ser implementada uma estratégia de controlo adequada que tenha em conta as características específicas do produto e do processo de fabrico e os controlos e atributos dos materiais de base e matérias-primas. É necessária uma descrição pormenorizada do procedimento de libertação, que inclua as responsabilidades dos diferentes membros do pessoal envolvidos na avaliação da produção e dos dados analíticos. Deve ser feita uma avaliação contínua da eficácia do sistema de garantia da qualidade, incluindo registos que permitam a avaliação de tendências.

Se não estiverem disponíveis testes ao produto final devido ao seu prazo de validade curto, podem ser considerados métodos alternativos de obtenção de dados equivalentes para permitir a certificação inicial dos lotes (por exemplo, métodos microbiológicos rápidos). O processo de certificação e libertação de lotes pode ser realizado em duas ou mais fases:

- avaliação (por uma pessoa designada) dos registos de processamento dos lotes, dos resultados da monitorização ambiental (se disponíveis), de todos os desvios em relação aos procedimentos normalizados e dos resultados analíticos disponíveis,

- avaliação dos testes analíticos finais e outras informações disponíveis para certificação final pela pessoa qualificada. Deve existir um procedimento para descrever as medidas a tomar quando se obtêm resultados de testes fora das especificações. Esses acontecimentos devem ser plenamente investigados e devem ser documentadas as medidas corretivas e preventivas pertinentes para evitar a sua recorrência.

IX. REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA TIPOS DE PRODUTOS SELECIONADOS

IX.1. **Alergénios**

Aplicam-se os seguintes requisitos adicionais aos alergénios:

- a) Os materiais de origem devem ser descritos com detalhe suficiente para garantir a coerência do seu fornecimento, por exemplo, denominação comum e científica, origem, natureza, limites de contaminantes, método de recolha. As matérias de origem animal devem provir de fontes saudáveis. Devem existir controlos adequados de bioproteção para as colónias (por exemplo, ácaros, animais) utilizadas na extração de alergénios. Os alergénios devem ser armazenados em condições definidas, de modo a minimizar a sua deterioração;
- b) As fases do processo de produção, incluindo as fases de pré-tratamento, extração, filtração, diálise, concentração ou criodessecação, devem ser descritas em pormenor e validadas;
- c) Devem ser descritos os processos de modificação aplicados ao fabrico de extratos de alergénios modificados (por exemplo, alergoides ⁽¹⁾, conjugados). Os produtos intermédios do processo de fabrico devem também ser identificados e sujeitos a controlo;
- d) As misturas de extratos de alergénios devem ser preparadas a partir de extratos individuais provenientes de materiais de origem únicos. Cada extrato individual é considerado uma substância ativa única.

No caso dos alergénios recombinantes, aplicam-se igualmente os requisitos adicionais da secção IV.4.

IX.2. **Produtos à base de imunossoros de origem animal**

Aplicam-se os seguintes requisitos adicionais aos produtos à base de imunossoros de origem animal:

- a) Deve ser prestada especial atenção ao controlo dos antigénios de origem biológica, a fim de garantir a sua qualidade, consistência e ausência de contaminação por agentes adventícios. A preparação dos materiais utilizados para imunizar os animais de base (por exemplo, antigénios, moléculas transportadoras de haptenos ⁽²⁾, adjuvantes, agentes estabilizadores), bem como as condições de armazenamento desses materiais imediatamente antes da imunização, deve estar em conformidade com procedimentos documentados;
- b) Os calendários de imunização, das colheitas de sangue para efeitos de teste e das colheitas finais devem estar em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado;
- c) As condições de fabrico para a preparação de fragmentos de anticorpos [por exemplo, Fab ou F(ab')₂] e quaisquer outras modificações devem cumprir os parâmetros validados. Se as enzimas utilizadas forem constituídas por vários componentes, a sua consistência deve ser assegurada.

IX.3. **Vacinas**

Aplicam-se os seguintes requisitos adicionais às vacinas:

- a) Se forem utilizados ovos, deve ser assegurado o estatuto sanitário de todos os bandos de origem utilizados na produção dos ovos (quer se trate de bandos isentos de agentes patogénicos especificados, quer de bandos saudáveis);
- b) A integridade dos recipientes utilizados para armazenar produtos intermédios e os tempos de conservação devem ser validados;
- c) A ordem de adição de ingredientes ativos, adjuvantes e excipientes durante a formulação de um produto intermédio ou final deve estar em conformidade com as especificações;

⁽¹⁾ Alergénios que são quimicamente modificados para reduzir a reatividade mediada por imunoglobulina E.

⁽²⁾ Uma molécula de baixo peso molecular que, por si só, não é antigénica, a menos que esteja conjugada a uma molécula «transportadora».

- d) Sempre que o fabrico ou os testes envolvam o manuseamento de organismos com um nível de segurança biológica mais elevado (por exemplo, estirpes vacinais panzoóticas), devem ser tomadas medidas de confinamento adequadas em conformidade com os requisitos nacionais aplicáveis. As aprovações pertinentes devem estar disponíveis para verificação.

IX.4. **Produtos recombinantes**

Aplicam-se os seguintes requisitos adicionais aos produtos recombinantes:

- a) As condições do processo durante o crescimento celular, a expressão proteica e a purificação devem ser mantidas dentro de parâmetros validados, a fim de assegurar uma produção consistente, com uma gama definida de impurezas. Consoante o tipo de célula utilizado na produção, podem ser necessárias medidas adicionais para garantir a segurança viral. Se o processo de fabrico envolver várias colheitas, o período de cultivo contínuo deve situar-se dentro dos limites especificados;
- b) Os processos de purificação destinados à remoção de proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, vírus e outras impurezas indesejadas da célula hospedeira devem cumprir os limites validados definidos.

IX.5. **Produtos à base de anticorpos monoclonais**

Aplicam-se os seguintes requisitos adicionais aos produtos à base de anticorpos monoclonais:

- a) Os anticorpos monoclonais podem ser fabricados a partir de hibridomas ou de tecnologia de ADN recombinante. Devem ser aplicadas medidas de controlo adequadas às diferentes células de origem (incluindo células de suporte, se utilizadas) e aos materiais utilizados para criar a linha celular/hibridoma, a fim de garantir a segurança e a qualidade do produto. Deve verificar-se se estes se encontram dentro dos limites aprovados. A segurança viral é particularmente importante. Os dados provenientes de produtos gerados pela mesma plataforma tecnológica de fabrico podem ser aceitáveis para demonstrar a adequação;
- b) Os parâmetros de produção e do produto no final do ciclo de produção (por exemplo, temperatura, pH, densidade, oxigénio, viabilidade celular, etc.) e para a conclusão antecipada dos ciclos de produção devem ser definidos e monitorizados;
- c) As condições de fabrico para a preparação de fragmentos de anticorpos [por exemplo, Fab, F(ab')₂, scFv] e quaisquer outras modificações (por exemplo, marcação radioativa, conjugação, ligação química) devem cumprir os parâmetros validados.

IX.6. **Medicamentos veterinários derivados de animais geneticamente modificados/com edição do genoma**

Os seguintes requisitos adicionais são aplicáveis aos medicamentos veterinários derivados de animais geneticamente modificados/com edição do genoma:

- a) Os animais utilizados para a produção devem ser clara e inequivocamente identificados e devem ser tomadas medidas de salvaguarda em caso de perda do marcador primário;
- b) A genealogia desde os animais fundadores até aos animais de produção deve ser documentada. Uma vez que a linhagem geneticamente modificada/com edição do genoma será derivada de um único animal fundador em termos genéticos, os materiais de diferentes linhagens geneticamente modificadas/com edição do genoma não podem ser misturados;
- c) As condições em que o produto é colhido devem estar em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. O calendário de colheita e as condições em que os animais podem ser retirados da produção devem ser executados de acordo com os procedimentos aprovados e os limites de tolerância;
- d) Deve ser dada especial atenção à demonstração da consistência entre lotes.

IX.7. Medicamentos veterinários derivados de plantas geneticamente modificadas/com edição do genoma

Os seguintes requisitos adicionais são aplicáveis aos medicamentos veterinários derivados de plantas geneticamente modificadas/com edição do genoma.

- a) Podem ser necessárias medidas específicas adicionais para evitar a contaminação dos bancos de células geneticamente modificadas/com edição do genoma principais e de trabalho por matérias vegetais estranhas e por agentes adventícios relevantes. A estabilidade do gene no número de gerações definido deve ser monitorizada;
- b) As plantas devem ser identificadas de forma clara e inequívoca e a presença das principais características das plantas, incluindo o seu estatuto sanitário, em toda a cultura deve ser verificada a intervalos definidos ao longo do período de cultivo, a fim de assegurar a consistência do rendimento entre culturas;
- c) Devem ser definidas medidas de segurança para a proteção das culturas, sempre que possível, a fim de minimizar a exposição à contaminação por agentes microbiológicos e à contaminação cruzada com plantas não relacionadas. Devem ser aplicadas medidas para evitar que materiais como pesticidas e fertilizantes contaminem o produto. Deve ser estabelecido um programa de monitorização e documentados todos os resultados. Qualquer incidente deve ser investigado e o seu impacto na continuação da cultura no programa de produção deve ser determinado;
- d) Devem ser definidas as condições em que as plantas podem ser retiradas da produção. Devem estabelecer-se limites de tolerância para os materiais (por exemplo, proteínas do hospedeiro) que possam interferir com o processo de purificação. Deve verificar-se se estes se encontram dentro dos limites aprovados;
- e) Devem ser documentadas as condições ambientais (temperatura, precipitação) que podem afetar os atributos de qualidade e o rendimento da proteína recombinante desde o momento da plantação, passando pelo cultivo até à colheita e armazenamento provisório dos materiais colhidos. Os princípios contidos em documentos como a orientação intitulada *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for starting materials of herbal origin* ⁽¹³⁾ devem ser tidos em conta na elaboração dessas condições;
- f) Deve ser prestada especial atenção à demonstração da consistência entre lotes.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ANEXO III

REQUISITOS ESPECÍFICOS APLICÁVEIS A CERTOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

O presente anexo prevê requisitos adicionais e adaptações específicas aos requisitos estabelecidos no presente regulamento que se aplicam a determinados tipos de medicamentos veterinários.

Salvo indicação em contrário, os requisitos constantes do presente anexo são aplicáveis para além dos requisitos previstos no regulamento. Em caso de conflito, prevalecem os requisitos específicos estabelecidos no presente anexo.

I. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS À BASE DE PLANTAS

- I.1. Devido à sua variabilidade, o controlo das matérias derivadas de plantas (substâncias derivadas de plantas e preparações à base de plantas) utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários é particularmente importante.
- I.2. As matérias derivadas de plantas utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários devem ser de qualidade adequada. A seleção das sementes e as condições de cultivo e de colheita são aspetos importantes da qualidade das substâncias derivadas de plantas que podem influenciar a consistência do produto acabado.
- I.3. O quadro 1 ilustra a aplicação de boas práticas relacionadas com o fabrico de medicamentos veterinários.

Quadro 1

Atividade	Boas práticas agrícolas e de colheita	BPF de substâncias ativas utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários ou BPF de medicamentos veterinários, consoante o caso	BPF de medicamentos veterinários
Cultivo, recolha e colheita de plantas, algas, fungos e líquenes e colheita de exsudados	Aplicável		
Corte e secagem de plantas, algas, fungos, líquenes e exsudados ⁽¹⁾	Aplicável	Aplicável	
Expressão a partir de plantas e destilação ⁽²⁾		Aplicável	
Cominuição, processamento de exsudados, extração a partir de plantas, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação de substâncias derivadas de plantas		Aplicável	

Atividade	Boas práticas agrícolas e de colheita	BPF de substâncias ativas utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários ou BPF de medicamentos veterinários, consoante o caso	BPF de medicamentos veterinários
Processamento posterior numa forma de dosagem, incluindo o acondicionamento como medicamento veterinário acabado			Aplicável

- (¹) Os fabricantes devem realizar estas fases em conformidade com a autorização de introdução no mercado. Para as primeiras fases que tenham lugar no terreno, conforme justificado na autorização de introdução no mercado, aplicam-se as normas de boas práticas agrícolas e de colheita (BPAC) de materiais de base de origem vegetal. As boas práticas de fabrico devem aplicar-se a fases posteriores de corte e secagem.
- (²) No que diz respeito à expressão a partir de plantas e destilação, se for necessário que estas atividades sejam parte integrante da colheita para manter a qualidade do produto dentro das especificações aprovadas, é aceitável que sejam realizadas no terreno, desde que o cultivo esteja em conformidade com as BPAC. Esta abordagem só pode ser aceite em casos excecionais e desde que seja acordada na respetiva autorização de introdução no mercado. Para as atividades realizadas no terreno, deve ser assegurada a documentação, o controlo e a validação adequados, de acordo com os princípios das boas práticas de fabrico.

I.4. As matérias derivadas de plantas utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários devem cumprir os seguintes requisitos:

- a) As especificações devem ser estabelecidas em conformidade com a autorização de introdução no mercado e devem incluir:
- o nome científico binomial da planta (género, espécie, subespécie/variedade e autor — por exemplo, Linnaeus); outras informações pertinentes, como o nome da cultivar e o quimiotipo, conforme aplicável,
 - as informações sobre a origem da planta (país ou região de origem e, se for caso disso, cultivo, época da colheita, procedimentos de recolha, eventuais pesticidas utilizados, possível contaminação radioativa, etc.),
 - a(s) parte(s) da planta utilizada(s),
 - no caso de utilização de uma planta seca, a indicação do sistema de secagem,
 - uma descrição da substância derivada de plantas e o respetivo exame macroscópico e microscópico,
 - testes de identificação adequados, incluindo, se for caso disso, testes de identificação de componentes com atividade terapêutica ou marcadores conhecidos. São necessários testes distintivos específicos quando uma substância derivada de plantas é suscetível de adulteração/substituição. Deve estar disponível um espécime autêntico de referência para efeitos de identificação,
 - o teor de água das substâncias derivadas de plantas, determinado em conformidade com a Farmacopeia Europeia,
 - o doseamento dos componentes com atividade terapêutica conhecida ou, se for caso disso, dos marcadores,
 - os métodos para deteção de uma eventual contaminação por pesticidas e respetivos limites aceites, em conformidade com os métodos da Farmacopeia Europeia ou, na sua ausência, com um método validado adequado, salvo justificação em contrário,
 - os testes para determinar contaminação fúngica e/ou microbiana, incluindo aflatoxinas, outras micotoxinas, infestações parasitárias e limites aceites, conforme adequado,

- os testes para deteção de metais tóxicos e de contaminantes e adulterantes prováveis, conforme adequado,
- os testes para deteção de matérias estranhas, se for caso disso,
- qualquer outro teste adicional em conformidade com a monografia geral da Farmacopeia Europeia sobre substâncias derivadas de plantas ou com a monografia específica da substância derivada de plantas em causa, consoante o caso.

Deve ser especificado qualquer tratamento utilizado para reduzir a contaminação fúngica/microbiana ou outra infestação.

As especificações devem incluir pormenores sobre o processo, os testes e os limites de resíduos, conforme adequado;

- b) Os fornecedores de matérias derivadas de plantas devem cumprir as boas práticas agrícolas e de recolha. Os fornecedores devem ser auditados pelo fabricante do medicamento veterinário à base de plantas, em conformidade com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade. Estas auditorias podem ser subcontratadas.

I.5. Devem ser tomadas as seguintes precauções no que diz respeito às áreas de armazenamento de matérias derivadas de plantas utilizadas na produção de medicamentos veterinários:

- a) Devem ser aplicadas medidas eficazes para impedir a propagação de insetos, outros animais ou microrganismos introduzidos com a substância derivada de plantas, para prevenir a fermentação ou o crescimento de bolores e para evitar a contaminação cruzada. Devem ser utilizadas áreas fechadas separadas para o armazenamento em quarentena das substâncias derivadas de plantas recebidas e para as substâncias derivadas de plantas aprovadas;
- b) As áreas de armazenamento devem ser bem arejadas e os recipientes devem ser posicionados de modo a permitir a livre circulação de ar;
- c) Sempre que necessário, devem ser definidas e monitorizadas condições específicas de humidade, temperatura ou proteção contra a luz.

I.6. A identidade e a qualidade das matérias derivadas de plantas e dos medicamentos à base de plantas devem ser determinadas em conformidade com as atuais orientações europeias relativas à qualidade e às especificações dos medicamentos à base de plantas e dos medicamentos tradicionais à base de plantas ou, se for caso disso, com os requisitos das monografias específicas pertinentes da Farmacopeia Europeia.

I.7. As instruções de processamento devem descrever as diferentes operações a efetuar na substância derivada de plantas, como a limpeza, secagem, trituração e crivagem, incluindo o tempo e as temperaturas de secagem, bem como os métodos utilizados para controlar a dimensão do corte ou das partículas. Devem ser elaboradas instruções escritas e mantidos registos que garantam que cada recipiente de substâncias derivadas de plantas é cuidadosamente examinado para detetar adulterações/substituições ou a presença de matérias estranhas, tais como peças metálicas ou de vidro, partes ou excrementos de animais, pedras, areia, ou podridão e sinais de decomposição.

As instruções de processamento devem também descrever a peneiração de segurança ou outros métodos de remoção de matérias estranhas e procedimentos adequados para a limpeza/seleção do material vegetal antes do armazenamento da substância derivada de plantas aprovada ou antes do início do fabrico.

Para a produção de uma preparação à base de plantas, as instruções devem incluir pormenores sobre o solvente, o tempo e a temperatura da extração, bem como informações sobre as fases de concentração e os métodos utilizados.

I.8. Se forem produzidas poeiras durante o processamento (incluindo a amostragem), deve considerar-se a utilização de sistemas de extração de poeiras, de instalações específicas ou de outros meios para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza.

I.9. O equipamento e os materiais de filtragem utilizados no processo de fabrico devem ser compatíveis com o solvente de extração, a fim de evitar qualquer libertação ou absorção indesejável da substância que possa afetar o produto.

I.10. Devido à natureza heterogénea das plantas medicinais/substâncias derivadas de plantas, importa aplicar as seguintes medidas em matéria de amostragem:

- a) Cada lote deve ter a sua própria documentação de identificação;
- b) É necessária uma amostra de referência do material vegetal, sobretudo nos casos em que a substância derivada de plantas não está descrita na Farmacopeia Europeia ou noutra farmacopeia de um Estado-Membro. São necessárias amostras do material vegetal não moído caso se utilizem pós.

I.11. O pessoal responsável pelo controlo da qualidade deve ter conhecimentos especializados e experiência específicos em substâncias derivadas de plantas, preparações à base de plantas e/ou medicamentos à base de plantas, a fim de poder realizar testes de identificação e reconhecer a adulteração, a presença de crescimento fúngico, infestações, não homogeneidade nas remessas de material em bruto, etc.

II. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS DESTINADOS A SEREM INCORPORADOS EM ALIMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA ANIMAIS

II.1. Dado que o fabrico de pré-misturas medicamentosas requer a utilização de grandes quantidades de matéria vegetal suscetível de atrair insetos e roedores, é particularmente importante garantir que as instalações são concebidas, equipadas e utilizadas de forma a minimizar o risco de intrusão destes animais no local. Devem ser instituídos sistemas reforçados de controlo de pragas para monitorizar e minimizar a entrada de pragas e tomar medidas sempre que necessário.

II.2. Devido ao elevado volume de poeiras geradas durante a produção de material a granel para pré-misturas, deve ser prestada especial atenção à necessidade de evitar a contaminação cruzada e de facilitar a limpeza, por exemplo através da instalação de sistemas de transporte selados e de extração de poeiras, sempre que possível. No entanto, a instalação destes sistemas não dispensa a necessidade de limpeza regular das áreas de produção.

II.3. As fases do processo suscetíveis de terem um impacto negativo significativo na estabilidade do(s) ingrediente(s) ativo(s) (por exemplo, utilização de vapor no fabrico de péletes) devem ser realizadas de maneira uniforme entre lotes.

II.4. Sempre que possível, o fabrico das pré-misturas deve ser feito em áreas específicas que, se possível, não fazem parte da instalação de fabrico principal. Em alternativa, essas áreas devem ser rodeadas por uma zona-tampão, a fim de minimizar o risco de contaminação de outras áreas de fabrico.

III. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS CONTRA OS ECTOPARASITAS

Os medicamentos veterinários contra os ectoparasitas para aplicação externa em animais podem ser produzidos e enchedos numa base de campanha em áreas específicas para pesticidas. No entanto, não podem ser produzidas nessas áreas outras categorias de medicamentos veterinários.

IV. LÍQUIDOS, CREMES E POMADAS

Uma vez que os líquidos, cremes e pomadas podem ser particularmente suscetíveis de contaminação microbiana ou outros tipos de contaminação durante o fabrico, devem ser consideradas as seguintes medidas:

- a) Recomenda-se a utilização de sistemas fechados para o processamento e a transferência. Nos casos em que os produtos ou recipientes limpos abertos estão expostos ao ambiente, deve haver ventilação eficaz com ar filtrado;
- b) Os tanques, recipientes, tubagens e bombas devem ser concebidos e instalados de modo a facilitar a limpeza. Concretamente, o equipamento deve conter o menor número possível de troços mortos ou locais onde os resíduos se possam acumular e promover a proliferação microbiana;
- c) Sempre que possível, deve evitar-se a utilização de aparelhos de vidro. O aço inoxidável de alta qualidade é frequentemente o material de eleição para as peças que entram em contacto com o produto;

- d) A qualidade química e microbiológica da água utilizada na produção deve ser especificada e monitorizada. Devem ser tomadas precauções na manutenção dos sistemas de água, a fim de evitar o risco de proliferação microbiana. Após qualquer higienização química dos sistemas de água, deve ser aplicado um procedimento de irrigação validado para garantir que o agente desinfetante foi efetivamente removido;
- e) Os materiais suscetíveis de libertar fibras ou outros contaminantes, como as paletes de cartão ou de madeira, não podem entrar nas áreas onde estão expostos produtos ou recipientes limpos;
- f) A homogeneidade das misturas ou suspensões deve ser preservada durante o enchimento. Devem ser tomadas precauções especiais no início de um processo de enchimento, após as paragens e no final do processo para garantir a manutenção da homogeneidade;
- g) Quando o produto acabado não é imediatamente embalado, o período máximo de armazenamento e as condições de armazenamento devem ser especificados e respeitados.

V. GASES MEDICINAIS

V.1. Âmbito de aplicação

A presente secção estabelece requisitos adicionais aplicáveis ao fabrico de medicamentos veterinários que contêm gases medicinais. Para efeitos da presente secção, entende-se por «gás» qualquer substância que se encontre completamente no estado gasoso a 1,013 bar e +20 °C, ou cuja pressão de vapor seja superior a 3 bar a +50 °C.

Em casos excecionais de fabrico contínuo, nos quais não seja possível o armazenamento intermédio do gás entre o fabrico da substância ativa e o fabrico do medicamento, todo o processo (desde os materiais de base da substância ativa até ao medicamento acabado) fica abrangido pelo âmbito de aplicação do presente regulamento.

V.2. Pessoal

O pessoal deve receber formação específica sobre os perigos específicos destes produtos; os programas de formação devem incluir motoristas de camiões-cisterna e pessoal subcontratado cujas intervenções são suscetíveis de influenciar a qualidade dos gases medicinais (como o pessoal responsável pela manutenção de cilindros ⁽¹⁾ ou válvulas).

V.3. Instalações

V.3.1. Os cilindros e os recipientes criogénicos móveis ⁽²⁾ devem ser verificados, preparados, enchidos e armazenados em áreas separadas dos gases não medicinais e não deve haver troca de cilindros/recipientes criogénicos móveis entre essas áreas. É, contudo, aceitável verificar, preparar, encher e armazenar outros gases nas mesmas áreas, desde que essas operações sejam realizadas de acordo com as boas práticas de fabrico.

V.3.2. As instalações devem ser concebidas de modo a terem áreas marcadas separadas para diferentes gases e uma identificação e separação claras dos cilindros/recipientes criogénicos móveis nas várias fases de processamento (por exemplo, «a aguardar verificação» «a aguardar enchimento», «em quarentena», «certificado», «rejeitado», «preparado para entrega»). O método utilizado para alcançar estes diferentes níveis de separação dependerá da natureza, da extensão e da complexidade da operação global. Podem ser utilizadas áreas com marcação no pavimento, divisórias, barreiras, sinalização, rótulos ou outros meios adequados.

V.3.3. Os cilindros/recipientes criogénicos domésticos ⁽³⁾ (quer vazios após a triagem ou manutenção, quer cheios) devem ser armazenados num local abrigado e protegidos das condições meteorológicas adversas. Os cilindros/recipientes criogénicos móveis cheios devem ser armazenados de forma a garantir que serão entregues num estado limpo, compatível com o ambiente em que serão utilizados.

⁽¹⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «cilindro» um recipiente, geralmente cilíndrico, adequado para gases comprimidos, liquefeitos ou dissolvidos, equipado com um dispositivo para regular o fluxo espontâneo de gás à pressão atmosférica e à temperatura ambiente.

⁽²⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «recipiente criogénico móvel» um recipiente móvel termicamente isolado concebido para manter o conteúdo no estado líquido. Este termo não inclui a(s) cisterna(s).

⁽³⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «recipiente criogénico doméstico» um recipiente criogénico móvel concebido para conter oxigénio líquido e fornecer oxigénio gasoso em casa dos doentes.

- V.3.4. Devem ser respeitadas as condições específicas de armazenamento exigidas pela autorização de introdução no mercado (por exemplo, no caso de misturas gasosas em que a congelação provoca a separação de fases).

V.4. Equipamento

- V.4.1. O equipamento deve ser concebido de modo a garantir que é efetuado o enchimento do gás correto no recipiente correto ⁽⁴⁾. Normalmente, não devem existir conexões cruzadas entre condutas que transportem gases diferentes. Se forem necessárias conexões cruzadas (por exemplo, equipamento de enchimento de misturas), no âmbito do processo de qualificação, deve garantir-se que não existe qualquer risco de contaminação cruzada entre os diferentes gases. Além disso, os coletores ⁽⁵⁾ devem estar equipados com conexões específicas. A utilização de conexões que obedeçam a normas diferentes no mesmo local de enchimento deve ser cuidadosamente controlada, bem como a utilização de adaptadores que possam ser necessários para contornar os sistemas de conexões de enchimento específicos.
- V.4.2. Os tanques ⁽⁶⁾ e as cisternas ⁽⁷⁾ devem ser dedicados a uma única qualidade de gás, claramente definida. No entanto, os gases medicinais podem ser armazenados ou transportados nos mesmos tanques/recipientes para armazenamento intermédio/cisternas que o gás não medicinal correspondente, desde que a qualidade deste último seja pelo menos equivalente à do gás medicinal, sejam cumpridas as boas práticas de fabrico e a abordagem seja justificada de acordo com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade.
- V.4.3. Só é admissível a utilização de um sistema comum de fornecimento de gás a coletores de gases medicinais e não medicinais se existir um método validado que evite o refluxo da linha do gás não medicinal para a linha do gás medicinal.
- V.4.4. Os coletores de enchimento devem ser dedicados a um único gás medicinal ou a uma determinada mistura de gases medicinais. Em casos excecionais, pode ser aceitável o enchimento de gases utilizados para fins não medicinais em coletores utilizados para gases medicinais, se devidamente justificado e se o processo estiver a ser controlado. Nestes casos, a qualidade do gás não medicinal deve ser pelo menos equivalente à qualidade exigida do gás medicinal e devem ser respeitadas as boas práticas de fabrico. Além disso, nesses casos, o enchimento deve ser efetuado numa base de campanha.
- V.4.5. As operações de reparação e manutenção (incluindo limpeza e purga ⁽⁸⁾) do equipamento não podem prejudicar a qualidade dos gases medicinais. Em particular, os procedimentos devem descrever as medidas a tomar após as operações de reparação e manutenção que impliquem violações da integridade do sistema. Deve demonstrar-se, concretamente, que o equipamento está isento de qualquer contaminação que possa prejudicar a qualidade do produto acabado antes de o aprovar para utilização. Devem ser mantidos registos a este respeito.
- V.4.6. Deve existir um procedimento que descreva as medidas a tomar quando uma cisterna volta a ser utilizada para gás medicinal (após o transporte de gás não medicinal nas condições referidas na secção V.4.2 ou após uma operação de manutenção), que devem incluir ensaios analíticos adequados.

V.5. Documentação

- V.5.1. Os dados incluídos nos registos relativos a cada lote de gases medicinais devem garantir a rastreabilidade de cada recipiente cheio relativamente aos aspetos significativos das operações de enchimento pertinentes. Importa registar, conforme aplicável, os seguintes elementos:
- denominação do produto,
 - número do lote,

⁽⁴⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «recipiente» um recipiente criogénico (tanque, cisterna ou outro tipo de recipiente criogénico móvel), um cilindro, um conjunto de cilindros ou qualquer outra embalagem que esteja em contacto direto com o gás.

⁽⁵⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «coletor» um equipamento ou aparelho concebido para permitir o esvaziamento ou o enchimento simultâneo de um ou mais recipientes de gás.

⁽⁶⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «tanque» um recipiente estático termicamente isolado destinado ao armazenamento de um gás liquefeito ou criogénico. Um tanque também pode ser designado por «recipiente criogénico fixo».

⁽⁷⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «cisterna» um recipiente termicamente isolado fixado num veículo para o transporte de um gás liquefeito ou criogénico.

⁽⁸⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «purga» a remoção do gás residual de um recipiente/sistema, primeiro através da pressurização e, em seguida, da ventilação do gás utilizado para purgar até uma pressão de 1,013 bar.

- data e hora da operação de enchimento,
- identificação da pessoa ou pessoas que executaram cada etapa significativa (por exemplo, desobstrução da linha, receção, preparação antes do enchimento, enchimento, etc.),
- referência(s) do(s) lote(s) do gás ou gases utilizado(s) na operação de enchimento, incluindo o respetivo estado,
- equipamento utilizado (por exemplo, coletor de enchimento),
- quantidade de cilindros/recipientes criogénicos móveis antes do enchimento, incluindo as respetivas referências de identificação individual e capacidade em água,
- operações de pré-enchimento realizadas,
- parâmetros essenciais necessários para assegurar o enchimento correto em condições normais,
- resultados das verificações adequadas para verificar se os cilindros/recipientes criogénicos móveis foram enchidos,
- amostra do rótulo do lote,
- especificação do produto acabado e resultados dos testes de controlo da qualidade (incluindo referência ao estado de calibração do equipamento de teste),
- quantidade de cilindros/recipientes criogénicos móveis rejeitados, com as referências de identificação individuais e os motivos para a rejeição,
- informações detalhadas sobre eventuais problemas ou ocorrências excecionais e autorização assinada para qualquer desvio em relação às instruções de enchimento,
- declaração de certificação pela pessoa qualificada, datada e assinada.

V.5.2. Devem ser mantidos registos de cada lote de gás destinado a alimentar tanques instalados em unidades de saúde. Estes registos devem incluir, conforme aplicável, o seguinte:

- denominação do produto,
- número do lote,
- referência de identificação do tanque,
- data e hora da operação de enchimento,
- identificação da pessoa ou pessoas que realizaram o enchimento do tanque (cisterna),
- referência da cisterna de abastecimento (tanque) e, se aplicável, referência do gás de origem,
- informações pertinentes sobre a operação de enchimento,
- especificação do produto acabado e resultados dos testes de controlo da qualidade (incluindo referência ao estado de calibração do equipamento de teste),
- informações detalhadas sobre eventuais problemas ou ocorrências excecionais e autorização assinada para qualquer desvio em relação às instruções de enchimento,
- declaração de certificação pela pessoa qualificada, datada e assinada.

V.6. Produção

V.6.1. As transferências e entregas de gás criogénico e liquefeito ⁽⁹⁾ devem ser efetuadas em conformidade com os seguintes requisitos:

- a) A transferência de gases criogénicos ou liquefeitos do armazenamento primário, incluindo os controlos antes da transferência, deve obedecer a procedimentos validados destinados a evitar a possibilidade de contaminação. As linhas de transferência devem estar equipadas com válvulas de retenção ⁽¹⁰⁾ ou outras alternativas adequadas. As conexões flexíveis, as mangueiras de ligação e os conectores devem ser irrigados com o gás em causa antes da utilização;
- b) As mangueiras de transferência utilizadas para o enchimento dos tanques e das cisternas devem estar equipadas com conexões específicas para o produto. A utilização de adaptadores que permitam a conexão de tanques e cisternas não destinados aos mesmos gases deve ser devidamente controlada;
- c) O gás entregue pode ser adicionado a tanques que contenham gás da mesma qualidade, desde que seja testada uma amostra para garantir que a qualidade do gás entregue é aceitável. Essa amostra pode ser colhida do gás a entregar ou do tanque recetor após a entrega;
- d) O enchimento dos tanques dos clientes nas respetivas instalações deve ser efetuado de acordo com a secção V.7.3.

V.6.2. O enchimento e a rotulagem dos cilindros e dos recipientes criogénicos móveis devem ser efetuados em conformidade com os seguintes requisitos:

- a) Antes do enchimento dos cilindros e dos recipientes criogénicos móveis, é necessário determinar, controlar de acordo com as especificações e aprovar para enchimento um ou mais lotes de gás;
- b) No caso de processos contínuos, devem ser aplicados controlos durante o fabrico adequados para assegurar que o gás cumpre as especificações;
- c) Os cilindros, os recipientes criogénicos móveis e as válvulas devem estar em conformidade com as especificações técnicas adequadas e com os requisitos pertinentes da autorização de introdução no mercado. Devem ser dedicados a um único gás medicinal ou a uma determinada mistura de gases medicinais. Os cilindros devem ser codificados por cores de acordo com as normas aplicáveis. Devem, de preferência, estar equipados com válvulas de retenção de pressão mínima ⁽¹¹⁾ com um mecanismo de retenção, a fim de garantir proteção adequada contra a contaminação;
- d) Os cilindros, os recipientes criogénicos móveis e as válvulas devem ser verificados antes da primeira utilização na produção e devem ser objeto de manutenção apropriada. Se forem utilizados dispositivos médicos com marcação CE, a manutenção deve ser feita em conformidade com as instruções do fabricante;
- e) As verificações e as operações de manutenção não devem afetar a qualidade e a segurança do medicamento. A água utilizada para o teste de pressão hidrostática efetuado nos cilindros deve ser de qualidade, no mínimo, equivalente à da água potável;
- f) No âmbito das verificações e operações de manutenção, os cilindros devem ser submetidos a uma inspeção visual interna antes da instalação da válvula, para garantir que não estão contaminados com água ou outros contaminantes. Este procedimento é exigido especificamente no caso de cilindros novos e colocados em serviço pela primeira vez para utilização com gases medicinais, após qualquer teste de pressão hidrostática regulamentar ou equivalente em que a válvula é removida, ou sempre que a válvula é substituída;

⁽⁹⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «gás liquefeito» um gás que, quando acondicionado para transporte, é parcialmente líquido (ou sólido) a uma temperatura superior a -50 °C.

⁽¹⁰⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «válvula de retenção» uma válvula que permite o fluxo numa única direção.

⁽¹¹⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «válvula de retenção de pressão mínima» uma válvula de cilindro que mantém uma pressão positiva acima da pressão atmosférica num cilindro de gás após utilização, a fim de evitar a contaminação interna do cilindro.

- g) Após a instalação, a válvula deve ser mantida fechada para evitar a entrada de contaminantes no cilindro. Em caso de dúvida sobre a condição interna do cilindro, a válvula deve ser removida e o cilindro inspecionado internamente para garantir que não foi contaminado;
- h) As operações de manutenção e reparação de cilindros, recipientes criogénicos móveis e válvulas são da responsabilidade do fabricante do medicamento. Se estas operações forem subcontratadas, apenas devem ser executadas por subcontratantes aprovados e no âmbito de contratos que incluam especificações técnicas. Os subcontratantes devem ser auditados para garantir que mantêm padrões adequados;
- i) Deve ser instalado um sistema que assegure a rastreabilidade dos cilindros, dos recipientes criogénicos móveis e das válvulas;
- j) As verificações a efetuar antes do enchimento incluem:
- no caso dos cilindros, uma verificação segundo um procedimento definido para garantir a existência de uma pressão residual positiva em cada cilindro.
- Se o cilindro estiver equipado com uma válvula de retenção de pressão mínima e não houver qualquer sinal que indique a existência de pressão residual positiva, deve verificar-se o funcionamento correto da válvula. Se se demonstrar que a válvula não funciona corretamente, o cilindro deve ser enviado para manutenção.
- Se o cilindro não estiver equipado com uma válvula de retenção de pressão mínima e não houver pressão residual positiva, o cilindro deve ser posto de parte e objeto de medidas adicionais, a fim de garantir que não está contaminado com água ou outros contaminantes; podem ser ponderadas medidas adicionais, como uma inspeção visual interna seguida de limpeza utilizando um método validado,
- uma verificação para garantir que todos os rótulos dos lotes anteriores foram removidos,
 - uma verificação para garantir que quaisquer rótulos danificados dos produtos foram retirados e substituídos,
 - uma inspeção visual externa de cada cilindro, recipiente criogénico móvel e válvula, a fim de detetar amolgadelas, queimaduras de arco elétrico, detritos, outros danos e contaminação com óleo ou gordura; deve ser feita uma limpeza sempre que necessário,
 - uma verificação da conexão de saída de cada cilindro ou recipiente criogénico móvel para determinar se se trata do tipo adequado para o gás em causa,
 - uma verificação da data do teste seguinte a efetuar à válvula (no caso de válvulas que tenham de ser testadas periodicamente),
 - uma verificação dos cilindros ou dos recipientes criogénicos móveis para garantir que quaisquer testes exigidos pela regulamentação nacional ou internacional (por exemplo, teste de pressão hidrostática ou equivalente para cilindros) foram realizados e continuam a ser válidos,
 - uma verificação para determinar se cada cilindro tem um código de cores conforme especificado na autorização de introdução no mercado (código de cores das normas nacionais/internacionais aplicáveis).
- k) Os cilindros devolvidos para reenchimento devem ser preparados com cuidado, a fim de minimizar os riscos de contaminação, em conformidade com os procedimentos definidos na autorização de introdução no mercado. Estes procedimentos, que devem incluir operações de evacuação⁽¹²⁾ e/ou purga, devem ser validados⁽¹³⁾;
- l) Os recipientes criogénicos móveis devolvidos para reenchimento devem ser preparados com cuidado, a fim de minimizar os riscos de contaminação, em conformidade com os procedimentos definidos na autorização de introdução no mercado. Concretamente, os recipientes móveis sem pressão residual devem ser preparados utilizando um método validado;

⁽¹²⁾ Para efeitos da presente secção, entende-se por «evacuação» a remoção de um gás residual de um recipiente/sistema até uma pressão inferior a 1,013 bar, utilizando um sistema de vácuo.

⁽¹³⁾ Para os gases comprimidos, deve obter-se uma impureza teórica máxima de 500 ppm v/v para uma pressão de enchimento de 200 bar a 15 °C (e equivalente para outras pressões de enchimento).

- m) Devem ser realizadas verificações adequadas para garantir que cada cilindro/recipiente criogénico móvel foi devidamente enchido;
- n) Cada cilindro cheio deve ser testado para deteção de fugas utilizando um método adequado, antes da colocação do selo inviolável. O método de teste não pode introduzir qualquer contaminante na saída da válvula e, sempre que aplicável, deve ser executado após qualquer colheita de uma amostra para o controlo da qualidade;
- o) Após o enchimento, devem ser colocadas tampas nas válvulas dos cilindros para proteger as saídas contra a contaminação. Devem ser colocados selos invioláveis nos cilindros e recipientes criogénicos móveis;
- p) Cada cilindro ou recipiente criogénico móvel deve ser rotulado. O número do lote e o prazo de validade podem constar de um rótulo separado;
- q) No caso de gases medicinais produzidos pela mistura de dois ou mais gases diferentes (dentro da linha antes do enchimento ou diretamente nos cilindros), o processo de mistura deve ser validado de modo a garantir que os gases são convenientemente misturados em cada cilindro e que a mistura é homogénea.

V.7. Controlo da qualidade

V.7.1. No caso dos cilindros, o plano de amostragem e a análise a realizar devem cumprir os seguintes requisitos, salvo indicação em contrário na autorização de introdução no mercado:

- a) Quando vários cilindros são enchidos com um único gás medicinal através de um coletor, de cada vez que se troquem os cilindros ligados ao coletor, o gás de pelo menos um cilindro de cada ciclo de enchimento do coletor deve ser testado para determinar a sua identidade e doseamento;
- b) Quando é enchido um cilindro de cada vez com um único gás medicinal, o gás proveniente de pelo menos um cilindro de cada ciclo de enchimento contínuo deve ser testado para determinar a sua identidade e doseamento. Um exemplo de um ciclo de enchimento contínuo é a produção de um turno com o mesmo pessoal, equipamento e lote de gás a encher;
- c) Quando o gás medicinal é produzido pela mistura de dois ou mais gases num cilindro a partir do mesmo coletor, deve testar-se o gás de todos os cilindros para determinar o doseamento e a identidade de cada gás constituinte. No caso dos excipientes, se existirem, os testes de identidade podem ser efetuados num cilindro por ciclo de enchimento do coletor (ou por ciclo de enchimento contínuo, no caso de cilindros enchidos um de cada vez). É aceitável testar menos cilindros no caso de um sistema de enchimento automático validado;
- d) Os gases pré-misturados devem seguir os mesmos princípios que os gases únicos quando são realizados testes contínuos dentro da linha da mistura a encher. Os gases pré-misturados devem seguir o mesmo princípio que os gases medicinais produzidos através da mistura de gases nos cilindros, quando não é realizado um teste contínuo dentro linha da mistura a encher.

Devem ser realizados testes do teor de água, salvo justificação em contrário.

V.7.2. O teste final em recipientes criogénicos móveis deve incluir um teste ao doseamento e à identidade em cada recipiente, salvo indicação em contrário na autorização de introdução no mercado. A testagem por lotes só é aceitável se se tiver demonstrado que os atributos críticos do gás remanescente em cada recipiente antes do reenchimento foram preservados.

V.7.3. Os recipientes criogénicos retidos pelos clientes (tanques em unidades de saúde ou recipientes criogénicos domésticos) que são reenchidos no local a partir de cisternas específicas não precisam de ser amostrados após o enchimento, desde que a entrega seja acompanhada de um certificado de análise do conteúdo da cisterna. No entanto, deve demonstrar-se que a especificação do gás nos recipientes é mantida ao longo de sucessivos reenchimentos.

V.7.4. Salvo especificação em contrário, não são necessárias amostras de referência e de retenção. Não são necessários estudos de estabilidade contínua se os estudos de estabilidade iniciais tiverem sido substituídos por dados bibliográficos ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Nota de orientação CPMP/QWP/1719/00.

VI. PREPARAÇÕES PRESSURIZADAS DOSEÁVEIS EM AEROSSOL PARA INALAÇÃO**VI.1. Geral**

VI.1.1. O fabrico de medicamentos veterinários pressurizados doseáveis em aerossol para inalação com válvula doseadora deve ser efetuado em condições que minimizem a contaminação microbiana e por partículas.

VI.1.2. É particularmente importante garantir a qualidade dos componentes da válvula e, em caso de suspensões, a uniformidade.

VI.2. Instalações e equipamento

VI.2.1. Sempre que possível, o fabrico e o enchimento devem ser efetuados em sistema fechado.

VI.2.2. Em caso de exposição de produtos ou componentes limpos, a área deve ser irrigada com ar filtrado, cumprir os requisitos de, pelo menos, um ambiente de classe D e ser acedida através de adufas.

VI.3. Produção e controlo da qualidade

VI.3.1. As especificações, a amostragem e a testagem das válvulas doseadoras devem ter devidamente em conta a sua complexidade.

VI.3.2. O fabricante das válvulas deve ser auditado quanto ao cumprimento dos requisitos de qualidade.

VI.3.3. Todos os fluidos (por exemplo, propelentes líquidos ou gasosos) devem ser filtrados para remover partículas de dimensão superior a 0,2 micrómetros. Sempre que possível, deve ponderar-se uma filtração adicional imediatamente antes do enchimento.

VI.3.4. Os recipientes e válvulas devem ser limpos através de um procedimento validado adequado à utilização do produto, a fim de assegurar a ausência de contaminantes, tais como auxiliares tecnológicos (por exemplo, lubrificantes) ou contaminantes microbiológicos indevidos. Após a limpeza, as válvulas devem ser mantidas em recipientes limpos e fechados e devem ser tomadas precauções para não introduzir contaminação durante o manuseamento subsequente, por exemplo durante a recolha de amostras. Os recipientes devem ser conectados à linha de enchimento em estado limpo ou devem ser limpos em linha imediatamente antes do enchimento.

VI.3.5. Devem ser tomadas precauções para garantir a uniformidade das suspensões no ponto de enchimento ao longo de todo o processo de enchimento.

VI.3.6. Sempre que seja utilizado um processo de enchimento com duas doses, é necessário garantir que ambas as doses têm o peso correto, a fim de alcançar a composição correta. Para o efeito, recomenda-se um controlo do peso de 100 % dos recipientes em cada fase.

VI.3.7. Os controlos após o enchimento devem garantir a ausência de fugas indevidas. Qualquer teste de estanquidade deve ser efetuado de forma a evitar contaminação microbiana ou humidade residual.

ANEXO IV
SISTEMAS INFORMÁTICOS

I. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Os requisitos estabelecidos no presente anexo são aplicáveis aos sistemas informáticos utilizados no fabrico de medicamentos veterinários, desde que essa utilização seja abrangida pelo âmbito de aplicação das boas práticas de fabrico. A utilização de sistemas informatizados nos locais de fabrico para fins não relacionados com o sistema de qualidade farmacêutica (por exemplo, questões relacionadas com o pessoal, questões comerciais, etc.) não é abrangida pelos requisitos do presente anexo.

II. REQUISITOS GERAIS

- II.1. A infraestrutura informática ⁽¹⁾ utilizada no fabrico de medicamentos veterinários deve ser qualificada. Todas as aplicações de *software* conexas devem também ser validadas. O âmbito da validação deve basear-se em princípios de gestão dos riscos, tendo em conta a necessidade de assegurar a qualidade dos produtos e a integridade dos dados.
- II.2. A subcontratação de tarefas/operações relacionadas com a instalação, configuração, validação, manutenção ou modificação de um sistema informático ou de qualquer outro serviço conexo ou para tratamento de dados deve ser efetuada por meio de um contrato escrito do qual constem disposições para uma delimitação clara das responsabilidades de cada parte.
- II.3. A adequação do contratante (nomeadamente através de auditorias, se for caso disso) deve ser avaliada aplicando os princípios de gestão dos riscos.
- II.4. A documentação entregue com os produtos comerciais prontos a utilizar deve ser revista pelo fabricante para verificar se os requisitos do utilizador são cumpridos.
- II.5. Os fornecedores de *software* especificamente desenvolvido/adaptado para utilização no processo de fabrico devem ser qualificados. Sempre que necessário e a pedido dos inspetores, o fabricante de medicamentos veterinários deve ser capaz de apresentar informações do sistema de qualidade dos fornecedores ou programadores desse *software* específico. Os acordos contratuais entre os fornecedores de *software* e o fabricante de medicamentos veterinários devem conter disposições adequadas para o efeito.

III. FASE DE DESENVOLVIMENTO

- III.1. O fabricante deve tomar todas as medidas razoáveis para assegurar que o sistema é adequado para garantir a qualidade do produto, a coerência do processo de fabrico e o cumprimento dos objetivos do sistema de qualidade farmacêutica.
- III.2. As especificações dos requisitos do utilizador devem descrever as funções exigidas do sistema informático e basear-se em princípios de avaliação dos riscos. As especificações dos requisitos do utilizador devem ser rastreáveis ao longo de todo o ciclo de vida do sistema informático.
- III.3. As normas, os protocolos, os critérios de aceitabilidade, os procedimentos e os registos devem ser justificados com base numa avaliação dos riscos.
- III.4. A documentação de validação e os relatórios devem abranger as fases pertinentes de todo o ciclo de vida. A documentação de validação deve incluir os registos de controlos das mudanças (se aplicável) e os relatórios sobre quaisquer desvios observados durante o processo de validação.
- III.5. Deve existir um processo de validação de sistemas informáticos feitos por medida ou personalizados que garanta a avaliação formal e a comunicação dos parâmetros de qualidade e desempenho em todas as fases do ciclo de vida do sistema.

⁽¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «infraestrutura informática» o equipamento informático e o *software* necessários ao funcionamento do sistema (por exemplo, *software* de ligação em rede e sistemas operativos).

- III.6. Importa demonstrar a adequação dos procedimentos e cenários de teste. Os limites dos parâmetros do sistema (processo), os limites dos dados e o tratamento dos erros devem ser devidamente tidos em conta. Quando são utilizadas ferramentas de teste automatizadas, é necessária uma avaliação da sua adequação, incluindo do ambiente em que o teste é realizado.
- III.7. Quando os dados são transferidos para outro formato ou sistema, é necessário verificar se o processo de migração não os alterou (em termos de valor ou de significado).
- IV. FASE OPERACIONAL
- IV.1. Deve ser mantida uma lista atualizada de todos os sistemas pertinentes e da sua funcionalidade (inventário). No caso de sistemas críticos, a descrição do sistema deve pormenorizar as disposições físicas e lógicas, os fluxos de dados e as interfaces com outros sistemas ou processos, quaisquer pré-requisitos de equipamento informático e *software* e as medidas de segurança.
- IV.2. Os sistemas informáticos que procedam ao intercâmbio eletrónico de dados com outros sistemas devem incluir verificações integradas adequadas da entrada e do tratamento corretos e seguros dos dados.
- IV.3. No caso de dados críticos introduzidos manualmente, deve ser efetuada uma verificação adicional da exatidão dos dados. Esta verificação pode ser efetuada por um segundo operador ou por meios eletrónicos validados. A criticalidade e as potenciais consequências de dados errados ou introduzidos de forma incorreta devem ser tratadas no âmbito dos princípios de gestão dos riscos.
- IV.4. Os dados devem ser protegidos contra danos tanto por meios físicos como eletrónicos. Deve ser assegurada a legibilidade e exatidão dos dados armazenados, bem como a sua acessibilidade durante todo o período de conservação.
- IV.5. Devem ser efetuadas cópias de segurança periódicas de todos os dados pertinentes. A integridade e a exatidão das cópias de segurança dos dados e a capacidade de os restaurar devem ser verificadas durante a validação e devem ser monitorizadas periodicamente.
- IV.6. Deve garantir-se que os dados armazenados eletronicamente podem ser impressos. Para os registos de apoio à libertação dos lotes, deve ser possível gerar impressões que indiquem se algum dos dados foi mudado desde a entrada original.
- IV.7. Com base numa avaliação dos riscos, pode ser pertinente integrar no sistema a criação de um registo de todas as mudanças relevantes para demonstrar a conformidade com as boas práticas de fabrico e as supressões (uma «pista de auditoria» gerada pelo sistema). Em caso de mudança ou supressão de dados pertinentes, o motivo deve ser documentado. As pistas de auditoria devem estar disponíveis, devem ser convertíveis para um formato que seja, de um modo geral, inteligível e devem ser regularmente revistas.
- IV.8. As mudanças de um sistema informático, incluindo as configurações do sistema, só devem ser efetuadas de forma controlada, de acordo com um procedimento definido.
- IV.9. Os sistemas informáticos devem ser avaliados periodicamente para confirmar que permanecem em estado válido e em conformidade com os requisitos estabelecidos no presente anexo. Essas avaliações devem incluir, se for caso disso, a gama atual de funcionalidades, registos de desvios, incidentes, problemas, histórico de atualizações, desempenho, fiabilidade, segurança e relatórios do estado de validação.
- IV.10. Devem existir controlos físicos ou lógicos para restringir o acesso aos sistemas informáticos e à zona de armazenamento de dados apenas a pessoas autorizadas. Devem ser aplicados métodos adequados de prevenção da entrada não autorizada no sistema, proporcionais à criticalidade do sistema informático.
- IV.11. A geração, a mudança ou o cancelamento de autorizações de acesso deve ser registada(o).
- IV.12. Deve ser registada a identidade dos operadores que criam, mudam, confirmam ou apagam os dados, incluindo a data e a hora das operações.

- IV.13. Todos os incidentes, e não apenas as falhas do sistema e os erros de dados, devem ser comunicados e avaliados. A causa profunda de um incidente crítico deve ser identificada e deve constituir a base para a aplicação de medidas corretivas e preventivas, conforme adequado.
 - IV.14. Os registos eletrónicos podem ser assinados eletronicamente. As assinaturas eletrónicas devem estar permanentemente ligadas ao respetivo registo e devem incluir a hora e a data em que foram geradas.
 - IV.15. Quando for utilizado um sistema informático para registar a certificação, o sistema deve ser concebido/controlado de modo a garantir que apenas a pessoa qualificada pode certificar os lotes.
 - IV.16. A continuidade das operações realizadas por sistemas informáticos de apoio a processos críticos deve ser assegurada em caso de avaria do sistema (por exemplo, através de um manual ou de outro sistema alternativo). O tempo necessário para pôr em prática as disposições alternativas deve ser proporcional aos riscos. As disposições aplicadas devem ser documentadas e testadas.
 - IV.17. Os dados podem ser arquivados. Estes dados devem ser verificados quanto à sua acessibilidade, legibilidade e integridade. Se for necessário introduzir mudanças relevantes do sistema (por exemplo, do equipamento informático ou dos programas), a capacidade de recuperar os dados deve ser assegurada e testada.
-

ANEXO V
QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

I. ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Os requisitos estabelecidos no presente anexo aplicam-se à qualificação do equipamento, das instalações, dos serviços públicos essenciais e dos sistemas utilizados no fabrico de medicamentos veterinários e à validação do processo de fabrico. Os sistemas informáticos utilizados para o fabrico de medicamentos veterinários devem ser validados de acordo com os requisitos estabelecidos no anexo IV.

II. REQUISITOS GERAIS

II.1. As decisões sobre o âmbito e o alcance da qualificação/validação devem basear-se numa avaliação documentada dos riscos. A qualificação/validação retrospectiva não é aceitável. Podem ser utilizados dados de apoio a estudos de qualificação/validação obtidos a partir de fontes exteriores aos programas dos próprios fabricantes, desde que esta abordagem seja justificada e que exista uma garantia adequada da sua fiabilidade para apoiar a qualificação/validação pretendida.

II.2. As atividades de qualificação e validação devem ter em conta o ciclo de vida do equipamento, das instalações, dos serviços públicos essenciais, dos sistemas e do medicamento veterinário em causa.

II.3. Quaisquer mudanças previstas do equipamento, das instalações, dos serviços públicos essenciais, dos sistemas ou do processo de fabrico que possam afetar a qualidade do medicamento veterinário devem ser formalmente documentadas e o seu impacto no estatuto validado ou na estratégia de controlo deve ser avaliado.

II.4. As atividades de qualificação e validação só podem ser realizadas por pessoal devidamente formado que siga procedimentos aprovados, nomeadamente em matéria de comunicação. Deve haver uma supervisão adequada ao longo de todo o ciclo de vida da validação.

II.5. Os elementos essenciais do programa de qualificação e validação do local devem ser claramente definidos e documentados num plano diretor da validação ou num documento equivalente, que — no mínimo — deve incluir ou referir o seguinte:

- a) A abordagem geral de qualificação e validação aplicada pelo fabricante;
- b) A estrutura organizativa, incluindo as funções e responsabilidades pelas atividades de qualificação e validação;
- c) Um resumo do equipamento, das instalações, dos serviços públicos essenciais, dos sistemas, dos processos de fabrico no local e o respetivo estado de qualificação/validação;
- d) A estratégia para a execução das mudanças («controlo das mudanças») e a gestão dos desvios para efeitos de qualificação e validação;
- e) As orientações sobre o desenvolvimento dos critérios de aceitabilidade;
- f) As referências a documentos que comprovem/registem a qualificação e validação;
- g) A estratégia/plano de qualificação e validação do equipamento, das instalações, dos serviços públicos essenciais, dos sistemas ou dos processos, incluindo a requalificação, se for caso disso.

II.6. Deve ser utilizada uma abordagem de gestão dos riscos para a qualidade para as atividades de qualificação e validação. As avaliações dos riscos devem ser repetidas, se necessário, à luz de novos conhecimentos adquiridos durante o ciclo de vida. A forma como as avaliações dos riscos são utilizadas para apoiar as atividades de qualificação e validação deve ser documentada.

II.7. Devem ser integradas verificações adequadas nos trabalhos de qualificação e validação, a fim de garantir a integridade de todos os dados obtidos.

III. DOCUMENTAÇÃO

- III.1. Todos os documentos gerados durante a qualificação e validação devem ser aprovados e autorizados por pessoal adequado, tal como definido no sistema de qualidade farmacêutica.
- III.2. A inter-relação entre documentos em projetos de qualificação/validação complexos deve ser claramente definida.
- III.3. Devem ser elaborados protocolos de qualificação/validação que definam os sistemas, os atributos e os parâmetros críticos e os critérios de aceitabilidade associados.
- III.4. Os documentos de qualificação podem ser combinados, se adequado, por exemplo, uma qualificação da instalação e uma qualificação operacional.
- III.5. Se os protocolos de qualificação/validação e outra documentação forem fornecidos por um terceiro que preste serviços de validação, o pessoal competente no local de fabrico deve confirmar a sua adequação e conformidade com os procedimentos internos antes da aprovação. Os protocolos dos fornecedores podem ser complementados com documentação/protocolos de teste adicionais antes da utilização.
- III.6. Quaisquer mudanças significativas do protocolo aprovado durante a execução (por exemplo, critérios de aceitabilidade, parâmetros de funcionamento, etc.) devem ser documentadas como desvios e cientificamente justificadas.
- III.7. Os resultados que não cumpram os critérios de aceitabilidade predefinidos devem ser registados como um desvio e ser devidamente investigados. As consequências para o estatuto de qualificação/validação devem ser analisadas no relatório.
- III.8. A revisão e as conclusões da qualificação/validação devem ser comunicadas e os resultados obtidos resumidos por comparação com os critérios de aceitabilidade. Quaisquer mudanças posteriores dos critérios de aceitabilidade devem ser cientificamente justificadas e deve ser feita uma recomendação final quanto ao resultado da qualificação/validação.
- III.9. O pessoal responsável relevante deve autorizar a libertação formal para a fase seguinte do processo de qualificação/validação, quer como parte da aprovação do relatório de qualificação/validação, quer como documento de síntese separado. A aprovação condicional para avançar para a fase seguinte de qualificação/validação pode ser concedida quando determinados critérios de aceitabilidade não tiverem sido plenamente observados ou certos desvios não tiverem sido plenamente resolvidos e se existir uma avaliação documentada que comprove que não existe um impacto significativo na atividade seguinte.

IV. FASES DE QUALIFICAÇÃO DO EQUIPAMENTO, DAS INSTALAÇÕES, DOS SERVIÇOS PÚBLICOS ESSENCIAIS E DOS SISTEMAS

- IV.1. As atividades de qualificação devem ter em conta todas as fases, desde o desenvolvimento inicial da especificação dos requisitos do utilizador até à utilização final do equipamento, da instalação, do serviço público essencial ou do sistema. Embora as fases/critérios específicos devam ser adaptados às características específicas do projeto, as fases principais e alguns critérios que podem ser incluídos em cada fase são indicados nas secções IV.2 a IV.7 para fins de orientação.

IV.2. Especificação dos requisitos do utilizador

As especificações para equipamentos, instalações, serviços públicos essenciais ou sistemas devem ser definidas numa especificação dos requisitos do utilizador ou num documento de especificações funcionais. Os elementos essenciais de qualidade devem ser construídos nesta fase e eventuais riscos devem ser mitigados para um nível aceitável. A especificação dos requisitos do utilizador é um ponto de referência ao longo do ciclo de vida da validação.

IV.3. Qualificação da conceção

A qualificação da conceção é a verificação documentada de que a conceção proposta do equipamento, das instalações, dos serviços públicos essenciais ou dos sistemas é adequada aos fins a que se destinam. Através da qualificação da conceção, deve também ser demonstrada e documentada a sua conformidade com as boas práticas de fabrico. Os requisitos da especificação dos requisitos do utilizador devem ser verificados durante a qualificação da conceção.

IV.4. Testes de aceitação na fábrica/testes de aceitação no local

Se for caso disso, o equipamento pode ser avaliado no local do fornecedor, antes da entrega. Tal pode ser particularmente relevante no caso de tecnologias novas ou complexas.

Antes da instalação, deve confirmar-se que o equipamento cumpre as especificações dos requisitos do utilizador/especificações funcionais no local do fornecedor, se aplicável.

Sempre que adequado e justificado, pode realizar-se uma análise documental e alguns testes no âmbito dos testes de aceitação na fábrica ou noutras fases, sem necessidade de os repetir no local, no âmbito da qualificação da instalação ou da qualificação operacional, desde que se demonstre que a funcionalidade não é afetada pelo transporte e pela instalação.

Os testes de aceitação na fábrica podem ser complementados pela realização de um teste de aceitação no local após a receção do equipamento no local de fabrico.

IV.5. Qualificação da instalação (QI)

A qualificação da instalação é a verificação documentada de que o equipamento, as instalações, os serviços públicos essenciais ou os sistemas, tal como instalados ou modificados, cumprem a conceção aprovada e as recomendações do fabricante.

A qualificação da instalação deve incluir, nomeadamente:

- a) A verificação da correta instalação de componentes, instrumentos, equipamento, tubagens e serviços em relação às especificações e aos desenhos de engenharia;
- b) A verificação da correta instalação em função dos critérios predefinidos;
- c) A recolha e compilação das instruções de funcionamento e de trabalho do fornecedor e dos requisitos de manutenção;
- d) A calibração dos instrumentos;
- e) A verificação dos materiais de construção.

IV.6. Qualificação operacional (QO)

A qualificação operacional é a verificação documentada de que o equipamento, as instalações, os serviços públicos essenciais ou os sistemas, tal como instalados ou modificados, funcionam como previsto nas gamas operacionais previstas. Embora a qualificação operacional normalmente se realize a seguir à qualificação da instalação, dependendo da complexidade do equipamento pode ser efetuada uma qualificação da instalação/operacional combinada.

A qualificação operacional deve incluir, nomeadamente:

- testes que tenham sido desenvolvidos a partir do conhecimento dos processos, sistemas e equipamento para garantir que o sistema funciona como previsto,
- testes para confirmar os limites superior e inferior de funcionamento, incluindo as condições que representem o pior cenário.

IV.7. Qualificação do desempenho

A qualificação do desempenho é a verificação documentada de que o equipamento, as instalações, os serviços públicos essenciais ou os sistemas podem funcionar de forma eficaz e reproduzível segundo as especificações aprovadas e o processo de fabrico. Embora esta fase tenha geralmente lugar após a conclusão com êxito da qualificação da instalação e da qualificação operacional, em alguns casos pode ser pertinente realizá-la em conjunto com a qualificação operacional ou a validação do processo.

A qualificação do desempenho deve incluir testes, utilizando materiais de produção, substitutos qualificados ou um produto simulado para o qual se tenha demonstrado ter um comportamento equivalente em condições normais de funcionamento com as dimensões de lotes que representam o pior cenário. A frequência de amostragem utilizada para confirmar o controlo do processo deve ser justificada.

Os testes devem abranger a gama operacional do processo previsto, a menos que estejam disponíveis provas documentadas das fases de desenvolvimento que confirmem as gamas de operacionais.

Outros requisitos

- IV.8. A qualidade do vapor, da água, do ar e de outros gases deve ser confirmada após a instalação, em conformidade com a abordagem acima referida. O período e a extensão da qualificação devem ter devidamente em conta as variações sazonais (se for caso disso) e a utilização prevista do serviço público essencial em causa.
- IV.9. Deve ser efetuada uma avaliação dos riscos nos casos em que possa haver um contacto direto com o produto [por exemplo, sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC)] ou um contacto indireto (por exemplo, através de permutadores de calor) para mitigar eventuais riscos de falha.
- IV.10. A qualificação do equipamento utilizado para o acondicionamento primário deve ser efetuada nas gamas operacionais mínima e máxima definidas para os parâmetros críticos do processo, como a temperatura, a velocidade da máquina e a pressão de selagem.

V. REQUALIFICAÇÃO

- V.1. O equipamento, as instalações, os serviços públicos essenciais e os sistemas devem ser reavaliados a intervalos adequados para confirmar que continuam a ser adequados para as operações a que se destinam.
- V.2. A necessidade de requalificação (por exemplo, na sequência de mudanças dos equipamentos/sistemas) deve ser avaliada com base nos princípios de gestão dos riscos para a qualidade.

VI. VALIDAÇÃO DO PROCESSO**VI.1. Requisitos gerais**

- VI.1.1. A validação do processo é a prova documentada de que o processo, utilizado dentro dos parâmetros estabelecidos, pode funcionar de forma eficaz e reprodutível para produzir um medicamento veterinário de acordo com as especificações e os atributos de qualidade exigidos e em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado.
- VI.1.2. Através da validação do processo, deve demonstrar-se que este permite satisfazer, de forma consistente, todos os atributos de qualidade e parâmetros do processo que são importantes para garantir a qualidade exigida do produto. A classificação dos parâmetros do processo e dos atributos de qualidade como críticos ou não críticos deve ser efetuada tendo em conta os conhecimentos disponíveis sobre o produto e o processo ⁽¹⁾ e com base numa avaliação dos riscos, devendo ser devidamente documentada.
- VI.1.3. Deve demonstrar-se que os processos de fabrico são capazes de garantir a produção consistente de um produto com a qualidade exigida e em conformidade com os requisitos estabelecidos na autorização de introdução no mercado antes de os medicamentos veterinários serem colocados no mercado. A validação retrospectiva não é aceitável.
- VI.1.4. A validação do processo em relação a novos produtos deve abranger todas as dosagens comercializadas e locais de fabrico previstos. O agrupamento pode justificar-se para novos produtos baseados em amplos conhecimentos do processo desde a fase de desenvolvimento, em conjugação com um programa de verificação contínua adequado.
- VI.1.5. Para a validação do processo relativa a produtos que são transferidos de um sítio para outro ou dentro do mesmo local, o número de lotes de validação pode ser reduzido através da utilização de uma abordagem de agrupamento. Esta abordagem deve ser cientificamente justificada com base nos conhecimentos existentes sobre o produto. As diferentes dosagens, dimensões dos lotes e apresentações/tipos de recipiente podem igualmente utilizar uma abordagem de agrupamento, se tal se justificar.
- VI.1.6. Os lotes utilizados para a validação do processo devem, em geral, ter o mesmo tamanho que os lotes previstos à escala comercial; a utilização de lotes de outras dimensões deve ser devidamente justificada.

⁽¹⁾ O conhecimento adequado do processo é particularmente relevante quando se utiliza o conceito de espaço de conceção, bem como para o desenvolvimento de quaisquer modelos matemáticos.

VI.1.7. O equipamento, as instalações, os serviços públicos essenciais e os sistemas utilizados para a validação do processo devem ser qualificados. Além disso, os métodos de teste utilizados para a validação do processo devem ser validados para a utilização prevista.

VI.1.8. Os lotes de validação só podem ser colocados no mercado se tal estiver predefinido e desde que cumpram as boas práticas de fabrico (incluindo os critérios de aceitabilidade da validação ou os critérios de verificação contínua do processo) e os termos da autorização de introdução no mercado.

VI.2. **Validação tradicional do processo**

VI.2.1. De acordo com a chamada abordagem tradicional, vários lotes do produto acabado são fabricados em condições de rotina para confirmar a sua reprodutibilidade.

VI.2.2. Embora se considere geralmente aceitável que um mínimo de três lotes consecutivos fabricados em condições de rotina pode constituir uma validação do processo, o número de lotes utilizados para a validação do processo deve ser justificado com base numa avaliação dos riscos que tenha em conta a complexidade do processo e a variabilidade dos resultados do processo, bem como outros fatores pertinentes.

Pode justificar-se um número alternativo de lotes, tendo em conta se são utilizados métodos normalizados de fabrico e se já são fabricados/utilizados no local produtos ou processos semelhantes. Um exercício de validação inicial com três lotes pode ter de ser complementado com dados adicionais obtidos de lotes subsequentes no âmbito de um exercício de verificação contínua do processo.

VI.2.3. Deve ser desenvolvido um protocolo de validação do processo que defina os parâmetros críticos do processo (ou seja, parâmetros de processo cuja variabilidade tem impacto nos atributos críticos de qualidade e que, por conseguinte, devem ser monitorizados ou controlados para assegurar a qualidade desejada do produto), atributos críticos de qualidade (ou seja, características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que devem ser controladas para assegurar a qualidade desejada do produto) e os critérios de aceitabilidade associados com base em dados de desenvolvimento ou no conhecimento do processo.

VI.2.4. Os protocolos de validação do processo devem incluir, nomeadamente:

- a) Uma breve descrição do processo e uma referência ao respetivo registo do lote;
- b) As funções e responsabilidades;
- c) Um resumo dos atributos críticos de qualidade a investigar;
- d) Um resumo dos parâmetros críticos do processo e dos limites que lhes estão associados;
- e) Um resumo de outros atributos (não críticos) e parâmetros a investigar ou monitorizar durante a atividade de validação e os motivos da sua inclusão;
- f) Uma lista do equipamento/instalações a utilizar (incluindo equipamento de medição/monitorização/registro), juntamente com o estado de calibração;
- g) Uma lista de métodos analíticos e de validação dos métodos, conforme adequado;
- h) Os controlos durante o fabrico propostos, com critérios de aceitabilidade e o(s) motivo(s) para a seleção de cada controlo durante o fabrico;
- i) Os testes adicionais a realizar com critérios de aceitabilidade;
- j) O plano de amostragem e a respetiva fundamentação;
- k) Os métodos de registo e avaliação dos resultados;
- l) O processo de libertação e certificação dos lotes (se aplicável).

VI.3. **Verificação contínua do processo**

VI.3.1. A verificação contínua do processo pode ser utilizada como alternativa à validação tradicional do processo para produtos desenvolvidos segundo uma abordagem da qualidade desde a conceção, sempre que, durante a fase de desenvolvimento, se tenha determinado cientificamente que a estratégia de controlo estabelecida proporciona um elevado grau de garantia da qualidade do produto.

VI.3.2. Deve definir-se o método pelo qual o processo será verificado. Deve existir uma estratégia baseada em dados científicos de controlo dos atributos necessários para os materiais recebidos, os atributos críticos de qualidade e os parâmetros críticos do processo. A estratégia de controlo deve ser avaliada regularmente. Podem utilizar-se, como ferramentas, a tecnologia de análise de processos e o controlo estatístico multivariado do processo.

VI.3.3. O número de lotes necessário para demonstrar que o processo é capaz de fornecer consistentemente um produto com a qualidade desejada e em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado deve ser fixado caso a caso, tendo em conta as especificidades do produto e aplicando princípios de gestão dos riscos para a qualidade.

VI.4. **Abordagem híbrida**

VI.4.1. Pode ser utilizada uma abordagem híbrida que combine a abordagem tradicional e a verificação contínua do processo sempre que exista uma quantidade substancial de conhecimentos sobre o produto e o processo adquiridos através da experiência de fabrico e dos dados históricos dos lotes.

VI.4.2. Esta abordagem pode também ser utilizada para quaisquer atividades de validação após a execução de mudanças ou durante a verificação contínua do processo, mesmo que o produto tenha sido inicialmente validado utilizando uma abordagem tradicional.

VI.5. **Verificação contínua do processo durante o ciclo de vida**

VI.5.1. A verificação contínua do processo é a prova documentada de que o processo de fabrico é capaz de assegurar a produção consistente de um produto com a qualidade exigida e em conformidade com os requisitos estabelecidos na autorização de introdução no mercado. A verificação contínua do processo é aplicável independentemente da abordagem aplicada à validação do processo (tradicional, contínua ou híbrida).

VI.5.2. A extensão e a frequência da verificação contínua do processo devem ser revistas periodicamente tendo em conta o nível de compreensão e de desempenho do processo.

VI.5.3. A verificação contínua do processo deve ser efetuada de acordo com um protocolo aprovado ou documentos equivalentes, devendo ser elaborado um relatório para documentar os resultados obtidos. Devem ser utilizadas ferramentas estatísticas, se for caso disso, para fundamentar eventuais conclusões.

VI.5.4. A verificação contínua do processo deve ser utilizada ao longo de todo o ciclo de vida do produto a fim de apoiar o estatuto validado do produto, tendo em conta os resultados da revisão da qualidade do produto. Devem ser igualmente consideradas mudanças incrementais ao longo do tempo e deve ser avaliada a necessidade de quaisquer medidas adicionais, por exemplo, o reforço da amostragem.

VI.6. **Validação simultânea**

VI.6.1. Em circunstâncias excecionais, em que exista uma forte relação benefício-risco para o animal tratado, pode ser aceitável não concluir um programa de validação antes do início da produção de rotina, podendo ser utilizada uma validação simultânea. No entanto, a decisão de proceder a uma validação simultânea tem de ser justificada, documentada e aprovada por pessoal autorizado.

VI.6.2. Sempre que se adote uma abordagem de validação simultânea, devem existir dados suficientes que permitam concluir que um determinado lote de produtos é uniforme e satisfaz os critérios de aceitabilidade definidos. Os resultados e as conclusões devem ser formalmente documentados e disponibilizados à pessoa qualificada antes da certificação do lote.

VII. VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS DE TESTE

- VII.1. Os métodos analíticos utilizados no fabrico ou no controlo de medicamentos veterinários (incluindo os que apoiam a validação e a qualificação) devem ser validados. A validação deve demonstrar a adequação dos métodos analíticos para o fim a que se destinam.
- VII.2. Os procedimentos analíticos descritos na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia de um Estado-Membro, ou que estão ligados a uma monografia específica de um produto, e são realizados de acordo com essa monografia, são geralmente considerados validados. Nesses casos, deve ser verificada a adequação do teste validado para o fim a que se destina.
- VII.3. Se forem realizados testes microbianos do produto, o método deve ser validado para confirmar que o produto não influencia a recuperação de microrganismos.
- VII.4. Se forem realizados testes microbianos das superfícies das salas limpas, o método deve ser validado para confirmar que a utilização de agentes desinfetantes não influencia a recuperação de microrganismos.

VIII. VALIDAÇÃO DA LIMPEZA

- VIII.1. A validação da limpeza é a prova documentada de que um determinado procedimento de limpeza elimina de forma reprodutível os contaminantes, resíduos de produtos anteriores e agentes de limpeza abaixo de um limiar predefinido. A validação da limpeza é necessária para confirmar a eficácia dos procedimentos de limpeza de todos os equipamentos que entram em contacto com o produto.
- VIII.2. Podem ser utilizados agentes simuladores (ou seja, materiais que se assemelham de perto às características específicas do produto em causa), desde que tal se justifique cientificamente.
- VIII.3. A validação da limpeza de tipos semelhantes de equipamentos pode ser agrupada, desde que devidamente justificada.
- VIII.4. Embora a verificação visual da limpeza faça parte dos critérios de aceitabilidade da validação da limpeza, em geral este critério não é, por si só, suficiente. Além disso, a realização de limpeza repetida e reensaio até se obterem resultados aceitáveis em matéria de resíduos não é considerada uma abordagem aceitável.
- VIII.5. Reconhece-se que a validação da limpeza pode demorar algum tempo a completar e que, nesses casos, é necessária a verificação ⁽²⁾, após cada lote, até que a validação esteja concluída. Quando esta abordagem for aplicada, devem existir dados suficientes da verificação que permitam concluir que o equipamento está limpo e disponível para utilização posterior.
- VIII.6. A validação deve ter em conta o nível de automatização do processo de limpeza. Quando for utilizado um processo automático, deve validar-se a gama operacional normal especificada no que se refere aos serviços públicos essenciais e ao equipamento.
- VIII.7. Deve realizar-se uma avaliação para determinar os fatores variáveis que influenciam a eficácia e o desempenho do procedimento de limpeza (por exemplo, operadores, o nível de pormenor dos procedimentos, como os tempos de enxaguamento, etc.). Se tiverem sido identificados fatores variáveis, devem utilizar-se situações que representem o pior cenário como base para os estudos de validação da limpeza.

⁽²⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «verificação da limpeza» a recolha de provas por análise química, após cada lote/campanha, para demonstrar que os resíduos do produto anterior ou dos agentes de limpeza foram reduzidos abaixo do limite máximo estabelecido cientificamente.

- VIII.8. Os limites para a transferência de resíduos do produto devem basear-se numa avaliação toxicológica ⁽⁷⁾. A justificação dos limites selecionados deve ser documentada numa avaliação dos riscos que inclua todas as referências de apoio. Devem igualmente ser estabelecidos limites para a remoção dos agentes de limpeza utilizados. Os critérios de aceitabilidade devem ter em conta o potencial efeito cumulativo de múltiplos artigos de equipamento utilizados. No entanto, são possíveis as seguintes adaptações:
- a) As macromoléculas e os péptidos terapêuticos podem degradar-se e desnaturar quando expostos a pH extremo e/ou ao calor, podendo tornar-se farmacologicamente inativos. Por conseguinte, uma avaliação toxicológica pode não ser aplicável nestas circunstâncias;
 - b) Se não for possível testar resíduos de produtos específicos, podem ser selecionados outros parâmetros representativos, por exemplo, o carbono orgânico total (COT) e a condutividade.
- VIII.9. O risco de contaminação microbiana e por endotoxinas deve ser ponderado durante o desenvolvimento de protocolos de validação da limpeza.
- VIII.10. A influência do tempo entre o fabrico e a limpeza e do tempo entre a limpeza e a utilização deve ser tida em conta ao definir os tempos de conservação em estado sujo e em estado limpo para o processo de limpeza.
- VIII.11. No contexto de campanhas de fabrico, deve atender-se ao impacto na facilidade de limpeza no final da campanha e a duração máxima da campanha (em termos de tempo e/ou número de lotes) deve constituir a base para os exercícios de validação da limpeza.
- VIII.12. Se for utilizada a abordagem do pior cenário em termos de produto como modelo de validação da limpeza, deve ser apresentada uma fundamentação científica para a seleção do produto que representa o pior cenário e o impacto de novos produtos avaliados. Os critérios para determinar o pior cenário podem incluir a solubilidade, a facilidade de limpeza, a toxicidade e a potência.
- VIII.13. Os protocolos de validação da limpeza devem especificar ou fazer referência aos locais a amostrar e à fundamentação para a seleção desses locais e definir os critérios de aceitabilidade.
- VIII.14. A amostragem pode recorrer a esfregaços, enxaguamento ou outros meios, consoante o equipamento de produção. Os materiais e o método de amostragem aplicados não podem influenciar o resultado. Deve demonstrar-se que a recuperação é possível a partir de todos os materiais em contacto com o produto amostrados no equipamento com os métodos de amostragem utilizados.
- VIII.15. O procedimento de limpeza deve ser executado um número adequado de vezes, com base numa avaliação dos riscos, e preencher os critérios de aceitabilidade, a fim de provar que o método de limpeza está validado.
- VIII.16. Se um processo de limpeza for ineficaz ou não for adequado para alguns equipamentos, deve ser aplicado equipamento específico ou outras medidas adequadas.
- VIII.17. Quando é efetuada a limpeza manual do equipamento, a eficácia do processo manual deve ser confirmada com uma frequência justificada.
-

⁽⁷⁾ Ver a orientação da EMA intitulada *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*.

ANEXO VI

Modelo para o dossiê principal do local

Nota 1: O dossiê principal do local diz respeito às atividades farmacêuticas realizadas num local específico. Se apenas parte de um processo de fabrico for realizada num local, o dossiê principal do local só tem de estar relacionado com essas operações (por exemplo, análise, acondicionamento).

Nota 2: O dossiê principal do local deve conter informações adequadas, mas, na medida do possível, não pode exceder as 25-30 páginas, mais apêndices. O documento deve ser legível quando impresso em folhas de papel A4.

Nota 3: O dossiê principal do local deve ser mantido atualizado e deve ser representativo das atividades em curso. O dossiê principal do local deve ter um número de edição e conter a data de entrada em vigor e a data-limite para a sua revisão. Cada apêndice pode ter uma data de entrada em vigor individual e estar sujeito a uma data de revisão específica.

1. INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE O FABRICANTE**1.1. Dados de contacto do fabricante**

- Nome e endereço oficial do fabricante.
- Nome e endereço do local, dos edifícios e das unidades de produção situados no local.
- Dados de contacto do fabricante, incluindo o número de telefone do pessoal a contactar em caso de defeitos ou recolhas de produtos (este número deve estar sempre operacional, incluindo fora do horário de expediente).
- Número de identificação do local, utilizando um sistema de geolocalização como o Galileo ou GPS. Além disso, o Serviço de Gestão de Organizações (OMS) ⁽¹⁾ é obrigatório para a apresentação de documentos no EEE.

1.2. Atividades de fabrico de medicamentos autorizadas do local

- Uma cópia de uma autorização de fabrico válida emitida pela autoridade competente, como apêndice 1. Em alternativa, pode ser feita uma referência à base de dados EudraGMDP (se aplicável). Nos casos em que a autoridade competente não tenha emitido uma autorização de fabrico, tal deve ser explicado.
- Uma breve descrição do fabrico, controlo, armazenamento, importação, exportação, transporte ou outras atividades autorizadas pela(s) autoridade(s) competente(s), incluindo autoridades estrangeiras, com referência às formas farmacêuticas/atividades autorizadas, respetivamente, quando não abrangidas pela autorização de fabrico.
- Uma lista do tipo de produtos atualmente fabricados no local, como apêndice 2, quando não abrangidos pelo apêndice 1 ou pela entrada na EudraGMDP.
- Uma lista das inspeções de BPF do local nos últimos cinco anos, incluindo as datas e o nome/país da autoridade competente que realizou a inspeção.
- Uma cópia do certificado de BPF em vigor ou, em alternativa, uma referência à base de dados EudraGMDP, como apêndice 3.

1.3. Outras atividades de fabrico exercidas no local

- Uma descrição das atividades não farmacêuticas realizadas no local, se existirem.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE DO FABRICANTE

2.1. O sistema de gestão da qualidade do fabricante

- Uma breve descrição dos sistemas de gestão da qualidade geridos pela empresa e referência às normas utilizadas.
- As responsabilidades relacionadas com a manutenção do sistema de qualidade, incluindo da direção de topo.
- As informações sobre as atividades para as quais o local está acreditado e certificado, incluindo as datas e o conteúdo das acreditações e os nomes dos organismos de acreditação.

2.2. Procedimento de libertação de produtos acabados

- Uma descrição pormenorizada dos requisitos de qualificação (habilitações e experiência profissional) da pessoa ou pessoas autorizadas/qualificadas responsáveis pelos procedimentos de certificação e libertação de lotes.
- Uma descrição geral do procedimento de certificação e libertação de lotes.
- Uma breve descrição do processo de libertação de lotes, incluindo as tarefas específicas da pessoa autorizada/qualificada e as disposições destinadas a garantir a conformidade com a autorização de introdução no mercado (se aplicável).
- As disposições estabelecidas entre as pessoas autorizadas/qualificadas quando estão envolvidas várias pessoas autorizadas/qualificadas.
- Uma declaração sobre se a estratégia de controlo utiliza tecnologias de análise de processos, libertação em tempo real ou libertação paramétrica.

2.3. Gestão de fornecedores e contratantes

- Um breve resumo da cadeia de abastecimento e do programa de auditoria externa.
- Uma breve descrição do sistema de qualificação de contratantes, fabricantes de princípios ativos farmacêuticos e outros fornecedores de materiais críticos.
- As medidas destinadas a garantir que os produtos fabricados cumprem as orientações relativas às encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), se for caso disso.
- As medidas para dar resposta a casos em que produtos, produtos a granel (ou seja, comprimidos não embalados), princípios ativos farmacêuticos ou excipientes são suspeitos ou identificados como contrafeitos/falsificados.
- O recurso a assistência científica, analítica ou outra assistência técnica externa relacionada com as atividades de fabrico ou de controlo.
- Uma lista de fabricantes e laboratórios contratados, incluindo endereços e informações de contacto pertinentes, bem como fluxogramas das cadeias de abastecimento para atividades subcontratadas de fabrico e controlo da qualidade (por exemplo, esterilização do material de acondicionamento primário para processos asséticos, testagem de matérias-primas de base, etc.), como apêndice 4.
- Uma breve panorâmica da repartição de responsabilidades entre o adjudicador e o adjudicatário no que diz respeito à conformidade com a autorização de introdução no mercado (se não estiver incluída no ponto 2.2).

2.4. Gestão dos riscos para a qualidade

- Uma breve descrição das metodologias de gestão dos riscos para a qualidade utilizadas pelo fabricante.
- O âmbito e a incidência da gestão dos riscos para a qualidade, incluindo uma breve descrição de todas as atividades realizadas a nível empresarial e das atividades realizadas a nível local. Qualquer aplicação do sistema de gestão dos riscos para a qualidade destinada a evitar perturbações do fornecimento relacionadas com problemas de fabrico.

2.5. Revisões da qualidade do produto

- Uma breve descrição das metodologias utilizadas.

3. PESSOAL

- Um organograma que indique as disposições relativas aos cargos/títulos das pessoas responsáveis pela gestão da qualidade, produção e controlo da qualidade, como apêndice 5, incluindo a direção de topo e a(s) pessoa(s) qualificada(s).
- O número de trabalhadores envolvidos na gestão da qualidade, na produção, no controlo da qualidade e no armazenamento, respetivamente.

4. INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTO**4.1. Instalações**

- Uma breve descrição da instalação, incluindo a dimensão do local e a lista dos edifícios. Se a produção para diferentes países tiver lugar em diferentes edifícios no local, estes devem ser enumerados com a identificação dos mercados de destino (se não estiverem identificados no ponto 1.1).
- Um plano ou descrição simples das áreas de fabrico, com indicação da escala (não são necessários desenhos arquitetónicos ou de engenharia).
- Os esquemas e fluxogramas das áreas de produção, como apêndice 6, denotando a classificação das salas e os diferenciais de pressão entre as áreas adjacentes e indicando as atividades de produção (ou seja, a mistura, o enchimento, o armazenamento, o acondicionamento, etc.) realizadas nas salas.
- Os esquemas dos armazéns e das áreas de armazenamento, como parte do apêndice 6, com indicação das áreas especiais de armazenamento e manuseamento de materiais altamente tóxicos, perigosos e sensibilizantes, se aplicável.
- Uma breve descrição das condições de armazenamento específicas, se aplicável, a menos que já estejam indicadas nos esquemas.

4.1.1. Uma breve descrição dos sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC):

- Os princípios para a definição da alimentação de ar, da temperatura, da humidade, dos diferenciais de pressão e das taxas de renovação do ar, a política de recirculação do ar (%).

4.1.2. Uma breve descrição dos sistemas de água:

- As referências de qualidade da água produzida.
- Os desenhos esquemáticos dos sistemas, como apêndice 7.

4.1.3. Uma breve descrição de outros serviços públicos essenciais relevantes, como vapor, ar comprimido, azoto, etc.**4.2. Equipamento****4.2.1. Uma lista dos principais equipamentos de laboratório utilizados na produção e nos controlos, com a indicação dos elementos de equipamento críticos identificados, como apêndice 8.****4.2.2. Limpeza e desinfeção:**

- Uma breve descrição dos métodos de limpeza e desinfeção das superfícies que entram em contacto com o produto (ou seja, limpeza manual, higienização automática em circuito fechado, etc.).

4.2.3. Sistemas informáticos críticos para as BPF:

- Uma descrição dos sistemas informáticos críticos para as BPF (excluindo controladores lógicos programáveis específicos do equipamento).

5. DOCUMENTAÇÃO

- Uma breve descrição do sistema de documentação (ou seja, eletrónico, manual).
- Se aplicável, uma lista do tipo de documentos/registos armazenados ou arquivados fora do local (incluindo dados de farmacovigilância, se aplicável), bem como o nome e o endereço do local de armazenamento e uma estimativa do tempo necessário para recuperar documentos do arquivo externo.

6. PRODUÇÃO

6.1. Tipo de produtos ^(?):

- O tipo de produtos fabricados, incluindo uma lista das formas farmacêuticas.
- As substâncias tóxicas ou perigosas manuseadas (por exemplo, com elevada atividade farmacológica e/ou com propriedades sensibilizantes).
- Os tipos de produtos fabricados numa instalação específica ou numa base de campanha, se aplicável.
- A tecnologia de análise de processos utilizada, se aplicável: indicação geral da tecnologia pertinente e dos sistemas informáticos associados.

6.2. Validação do processo:

- Uma breve descrição da política geral de validação do processo.
- Uma breve descrição da política de reproprocessamento ou de retransformação.

6.3. Gestão e armazenagem de materiais

- Uma breve descrição das disposições relativas ao manuseamento dos materiais utilizados na produção, incluindo materiais de acondicionamento, produtos a granel e produtos acabados. A amostragem, a quarentena, a libertação e o armazenamento devem também ser descritos.
- Uma breve descrição das disposições relativas ao manuseamento de materiais e produtos rejeitados.

7. CONTROLO DA QUALIDADE (QC)

- Uma breve descrição das atividades de controlo da qualidade realizadas no local em termos de testes físicos, químicos, microbiológicos e biológicos.

8. TRANSPORTE, RECLAMAÇÕES, DEFEITOS DE PRODUTOS E RECOLHAS

8.1. Disposições relativas ao transporte (consoante o papel do fabricante):

- Os tipos (titulares de licenças de comércio grossista, titulares de licenças de fabrico, etc.) e as localizações (UE/EEE, EUA, etc.) das empresas para as quais os produtos são expedidos a partir do local.
- Uma descrição do sistema utilizado para verificar se cada cliente/destinatário tem o direito legal de receber os produtos provenientes do fabricante.
- Uma breve descrição do sistema destinado a garantir condições ambientais adequadas durante o transporte, por exemplo, monitorização/controlo da temperatura.
- As disposições relativas à distribuição dos produtos e os métodos de manutenção da rastreabilidade dos produtos.
- As medidas tomadas para evitar que os produtos dos fabricantes entrem na cadeia de abastecimento ilegal.

^(?) É aceitável uma referência cruzada às informações fornecidas nos apêndices 1 ou 2.

8.2. **Reclamações, defeitos de produtos e recolhas**

- Uma breve descrição do sistema de tratamento de reclamações, defeitos dos produtos e recolhas de produtos.

9. AUTOINSPEÇÕES

- Uma breve descrição do sistema de autoinspeção, com ênfase nos critérios utilizados para a seleção das áreas a abranger durante as inspeções planeadas, as disposições práticas e as atividades de acompanhamento.

Apêndices

- Apêndice 1: cópia da autorização de fabrico válida.
 - Apêndice 2: lista das formas farmacêuticas fabricadas, incluindo as denominações DCI ou a denominação comum (conforme disponível) dos princípios ativos farmacêuticos utilizados.
 - Apêndice 3: cópia de um certificado de BPF válido.
 - Apêndice 4: lista dos fabricantes e laboratórios contratados, incluindo os endereços e contactos, e fluxogramas das cadeias de abastecimento para estas atividades subcontratadas.
 - Apêndice 5: organogramas.
 - Apêndice 6: esquemas das áreas de produção, incluindo fluxos de material e pessoal e fluxogramas gerais dos processos de fabrico de cada tipo de produto (forma farmacêutica), bem como esquemas dos armazéns e das áreas de armazenamento.
 - Apêndice 7: desenhos esquemáticos dos sistemas de água.
 - Apêndice 8: lista dos principais equipamentos de produção e de laboratório.
-

ANEXO VII

UTILIZAÇÃO DE RADIAÇÃO IONIZANTE NO FABRICO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

I. GERAL

Os requisitos estabelecidos no presente anexo aplicam-se à utilização de radiação ionizante no fabrico de medicamentos veterinários. Os requisitos específicos estabelecidos no presente anexo aplicam-se apenas ao processo em que é utilizada radiação ionizante, os restantes aspetos do processo de fabrico devem cumprir os requisitos estabelecidos no presente regulamento, conforme adequado.

A dose de radiação a aplicar, incluindo os limites relevantes, deve ser estipulada na autorização de introdução no mercado.

II. INSTALAÇÕES

As instalações devem ser concebidas e utilizadas de modo a separar os recipientes irradiados dos não irradiados, a fim de evitar a contaminação cruzada. Quando os materiais são manuseados dentro de recipientes de irradiação fechados, pode não ser necessário separar os materiais destinados à produção de medicamentos de outros tipos de materiais, desde que não exista o risco de os primeiros serem contaminados pelos segundos. Deve ser excluída qualquer possibilidade de contaminação dos produtos por radionuclídeos provenientes da fonte.

III. EQUIPAMENTO

III.1. **Dosímetros**

III.1.1. Os dosímetros utilizados devem ser calibrados de acordo com as normas aplicáveis. O período de validade da calibração deve ser documentado por escrito e devidamente justificado e respeitado.

III.1.2. Normalmente utiliza-se o mesmo instrumento para determinar a curva de calibração dos dosímetros e medir a variação da sua absorvância após a irradiação. Se for utilizado um instrumento diferente, deve determinar-se a absorvância absoluta de cada instrumento.

III.1.3. Consoante o tipo de dosímetro utilizado, devem ter-se devidamente em conta as possíveis causas de inexatidões, incluindo variações do teor de humidade, variações de temperatura, o tempo decorrido entre a irradiação e a medição ou o débito de dose.

III.1.4. Tanto o comprimento de onda do instrumento utilizado para medir a variação da absorvância dos dosímetros como o instrumento utilizado para medir a sua espessura devem ser objeto de verificações regulares da calibração, a intervalos estabelecidos em função da estabilidade, da finalidade e da utilização.

III.2. **Irradiadores**III.2.1. *Qualificação*

III.2.1.1. Deve demonstrar-se, através de documentação adequada, que os irradiadores têm um desempenho consistente dentro de limites predeterminados, quando utilizados de acordo com as especificações do processo. Neste contexto, os limites predeterminados são as doses máxima e mínima concebidas para serem absorvidas pelo recipiente de irradiação. Não deve ser possível ocorrerem variações no funcionamento do irradiador que forneçam uma dose ao recipiente fora desses limites sem o conhecimento do operador.

III.2.1.2. Sempre que se verifique uma mudança do processo ou do irradiador suscetível de afetar a distribuição da dose administrada ao recipiente de irradiação (por exemplo, mudança dos lápis-fonte), deve reavaliar-se se o irradiador continua a ter um desempenho consistente dentro dos limites predeterminados. A extensão da avaliação necessária depende da extensão da mudança executada ao nível do irradiador ou da carga.

III.2.2. *Irradiadores gama*

III.2.2.1. *Conceção*

O irradiador deve ser concebido tendo em conta que a dose absorvida por uma determinada parte de um recipiente de irradiação num determinado ponto do irradiador pode ser afetada pelos seguintes fatores:

- a atividade e a geometria da fonte de radiação,
- a distância entre a fonte de radiação e o recipiente,
- a duração da irradiação controlada pelo temporizador ou pela velocidade da correia transportadora,
- a composição e a densidade do material, incluindo outros produtos, situados entre a fonte e a parte do recipiente em causa,
- o percurso dos recipientes através de um irradiador em contínuo ou o padrão de carga num irradiador por lotes,
- o número de ciclos de exposição.

III.2.2.2. *Mapeamento das doses*

Os resultados do procedimento de mapeamento das doses indicam as doses mínima e máxima absorvidas no produto e na superfície do recipiente para um determinado conjunto de parâmetros do irradiador, densidade do produto e padrão de carga.

Para o procedimento de mapeamento da dose, aplicam-se os seguintes elementos:

- a) O irradiador deve estar cheio de recipientes de irradiação que contenham produtos simulados ou um produto representativo que tenha uma densidade homogénea. Devem colocar-se dosímetros distribuídos por toda a carga de, pelo menos, três recipientes de irradiação carregados que passem pelo irradiador, rodeados por recipientes semelhantes ou por produtos simulados. Se o produto não estiver embalado uniformemente, os dosímetros devem ser colocados num número maior de recipientes;
- b) A colocação dos dosímetros depende do tamanho do recipiente de irradiação. Por exemplo, em recipientes com um tamanho máximo de 1 x 1 x 0,5 m, pode ser adequado distribuir os dosímetros seguindo uma grelha tridimensional de 20 cm de lado por todo o recipiente, incluindo as superfícies exteriores. Se, a partir dos dados de uma irradiação prévia com o mesmo aparelho, se conhecerem as posições previstas das doses mínima e máxima, podem eliminar-se alguns dosímetros das regiões expostas a doses médias e substituí-los para formar uma grelha de 10 cm de lado nas regiões expostas a uma dose extrema;
- c) Idealmente, devem ser utilizados dosímetros de referência devido à sua maior precisão. Os dosímetros de rotina são aceitáveis, mas é aconselhável colocar dosímetros de referência junto dos mesmos nas posições previstas das doses mínima e máxima e na posição de monitorização de rotina em cada um dos replicados dos recipientes de irradiação. Os valores de dose observados terão uma incerteza aleatória associada que pode ser estimada a partir das variações nas medições repetidas;
- d) A dose mínima observada, medida pelos dosímetros de rotina, necessária para garantir que todos os recipientes de irradiação recebem a dose mínima exigida, deve ser fixada com base na variabilidade aleatória dos dosímetros de rotina utilizados;
- e) Os parâmetros do irradiador devem ser mantidos constantes, monitorizados e registados durante o mapeamento das doses. Devem conservar-se os registos, juntamente com os resultados da dosimetria e quaisquer outros registos produzidos.

III.2.3. *Irradiadores de eletrões*

III.2.3.1. *Conceção*

O irradiador deve ser concebido tendo em conta que a dose absorvida por uma determinada porção de um produto irradiado num determinado ponto do irradiador pode ser afetada pelos seguintes fatores:

- as características do feixe, que são: a energia dos eletrões, a corrente média do feixe, a largura de varrimento e a uniformidade de varrimento,
- a velocidade da correia transportadora,

- a composição e a densidade do produto,
- a composição, a densidade e a espessura do material entre a janela de saída e a parte do produto em causa,
- a distância entre a janela de saída e o recipiente.

III.2.3.2. Mapeamento das doses

Os resultados do procedimento de mapeamento das doses indicam as doses mínima e máxima absorvidas no produto e na superfície do recipiente para um determinado conjunto de parâmetros do irradiador, densidade do produto e padrão de carga.

Para o procedimento de mapeamento das doses, colocam-se dosímetros entre camadas de folhas de absorção homogéneas que atuem como um produto simulado, ou entre camadas de produtos representativos de densidade uniforme, de modo que possam ser efetuadas, pelo menos, dez medições dentro do alcance máximo dos eletrões. São igualmente aplicáveis os requisitos estabelecidos na secção III.2.2.2, alíneas b) a d).

IV. DOCUMENTAÇÃO

- IV.1. Devem conciliar-se entre si e com a documentação associada o número dos recipientes recebidos, irradiados e expedidos. Qualquer discrepância deve ser comunicada e resolvida.
- IV.2. O operador do irradiador deve certificar por escrito a gama de doses recebidas por cada recipiente irradiado dentro de um lote ou entrega.
- IV.3. Os registos do processo e do controlo de cada lote de irradiação devem ser verificados e assinados por uma pessoa responsável designada para o efeito e conservados.
- IV.4. A documentação associada à validação/qualificação do irradiador deve ser conservada durante um ano após o prazo de validade ou, pelo menos, cinco anos após a libertação do último produto processado pelo irradiador, consoante o que for mais longo.

V. PROCESSAMENTO

V.1. Geral

- V.1.1. Os recipientes de irradiação devem ser acondicionados em conformidade com os padrões de carga especificados e estabelecidos durante a validação.
- V.1.2. Durante o processo, deve monitorizar-se a dose de radiação administrada aos recipientes de irradiação utilizando procedimentos de dosimetria validados. A relação entre essa dose e a dose absorvida pelo produto dentro do recipiente tem de ter sido estabelecida durante a validação do processo e no âmbito da qualificação do irradiador.
- V.1.3. Devem utilizar-se indicadores de radiação para facilitar a diferenciação entre os recipientes irradiados e os não irradiados. No entanto, estes indicadores não podem ser utilizados como único meio de diferenciação nem devem ser considerados como uma indicação de que o processamento foi satisfatório.
- V.1.4. Só se devem processar cargas mistas de recipientes dentro da célula de irradiação se existirem provas de que a dose de radiação recebida por cada recipiente se mantém dentro dos limites especificados.

V.1.5. Quando a dose de radiação exigida é alcançada, devido à conceção, durante mais do que uma exposição ou passagem, tal deve ser especificado no âmbito do contrato, incluindo pormenores relevantes sobre o período de tempo predeterminado. As interrupções não programadas durante a irradiação, que prolonguem o processo de irradiação para além das especificações estabelecidas no contrato, devem ser notificadas ao adjudicador, que deve comunicar a informação à pessoa qualificada.

V.1.6. Os produtos não irradiados devem estar sempre separados dos produtos irradiados. Entre os métodos que se podem utilizar para alcançar este objetivo, incluem-se a utilização de indicadores de radiação e a conceção adequada das instalações.

V.2. Irradiadores gama

V.2.1. No modo de processamento contínuo ⁽¹⁾, aplica-se o seguinte:

- a) Os dosímetros devem ser colocados de modo que pelo menos dois deles estejam permanentemente expostos à irradiação;
- b) Deve haver uma indicação positiva da posição correta da fonte e um sistema de bloqueio entre a posição da fonte e o movimento da correia transportadora. A velocidade da correia transportadora deve ser monitorizada e registada de forma contínua.

V.2.2. No modo «por lotes» ⁽²⁾, aplica-se o seguinte:

- a) Devem estar expostos pelo menos dois dosímetros nas posições de carga que recebem a dose mínima;
- b) O movimento da fonte e os tempos de exposição de cada lote devem ser monitorizados e registados.

V.2.3. Para administrar uma determinada dose desejada, o temporizador ou a velocidade da correia transportadora requerem um ajuste em função da desintegração da fonte ou do aumento de energia da fonte. O período de validade dos ajustes do temporizador ou da velocidade deve ser registado e cumprido.

V.3. Irradiadores de feixes de eletrões

V.3.1. Deve ser colocado um dosímetro em cada recipiente.

V.3.2. Deve haver um registo contínuo da corrente média do feixe, da energia dos eletrões, da largura do varrimento e da velocidade da correia transportadora. Estas variáveis, com exceção da velocidade da correia transportadora, devem ser mantidas dentro dos limites predefinidos estabelecidos nos termos da secção III.2.1.

VI. VALIDAÇÃO DO PROCESSO

VI.1. A validação do processo é a ação que permite demonstrar que a administração ao produto da dose absorvida prevista permitirá alcançar os resultados esperados.

VI.2. A validação deve incluir o mapeamento das doses, a fim de determinar a distribuição da dose absorvida dentro do recipiente de irradiação quando este contém o produto acondicionado numa configuração definida.

VI.3. A especificação do processo de irradiação deve incluir, pelo menos, os seguintes aspetos:

- a) Os detalhes do acondicionamento do produto;
- b) Os padrões de carga do produto dentro do recipiente de irradiação. É necessário um cuidado especial quando se permite uma mistura de produtos no recipiente de irradiação, para que não ocorra uma menor irradiação de produtos densos ou para que estes não interfiram com a irradiação de outros produtos. Sempre que o padrão de carga incluir uma mistura de produtos, tal deve ser especificado e validado;

⁽¹⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «modo de processamento contínuo» um tipo de processo de irradiação em que um sistema automático transporta os produtos para o interior da célula de radiação, pela fonte de radiação exposta ao longo de um percurso definido e a uma velocidade adequada, e para fora da célula.

⁽²⁾ Para efeitos do presente anexo, entende-se por «modo “por lotes”» um tipo de processo de irradiação em que o produto é colocado em locais fixos em torno da fonte de radiação e não pode ser carregado ou descarregado enquanto a fonte de radiação estiver exposta.

- c) O padrão de carga dos recipientes de irradiação em torno da fonte (modo «por lotes») ou o trajeto através da célula (modo contínuo);
- d) Os limites máximo e mínimo de dose absorvida pelo produto, bem como a dosimetria de rotina associada;
- e) Os limites máximo e mínimo de dose absorvida no recipiente de irradiação e a dosimetria de rotina associada para monitorizar esta dose absorvida;
- f) Outros parâmetros do processo, incluindo o débito de dose, o tempo máximo de exposição, o número de exposições, etc.

Quando a irradiação é subcontratada a terceiros, os elementos previstos nas alíneas d) e e) devem fazer parte do contrato.

VII. MONITORIZAÇÃO MICROBIOLÓGICA

A monitorização microbológica é da responsabilidade do fabricante do medicamento veterinário. Pode ser exigida a monitorização ambiental e da carga microbiana antes da irradiação, conforme especificado na autorização de introdução no mercado.

VIII. SUBCONTRATAÇÃO

VIII.1. Quando o tratamento por irradiação é subcontratado, o subcontratante deve ser titular de uma autorização de fabrico adequada.

VIII.2. O fabricante do medicamento veterinário é responsável pela qualidade do produto, incluindo a consecução do objetivo da irradiação. Cabe ao subcontratante responsável pelo processo de radiação garantir que a dose de radiação exigida pelo fabricante é administrada ao recipiente de irradiação (ou seja, o recipiente mais exterior em que os produtos são irradiados).

—

ANEXO VIII

I. Modelo para confirmação de fabrico parcial

[CABEÇALHO DO FABRICANTE QUE EFETUOU A ATIVIDADE DE FABRICO]

1. Nome do produto e descrição da fase de fabrico (por exemplo, comprimidos de paracetamol, acondicionamento primário em embalagens blíster).
2. Número do lote.
3. Nome e endereço do local de fabrico parcial.
4. Referência ao acordo escrito que especifica as responsabilidades entre ambas as partes (em conformidade com o artigo 43.º).
5. Declaração de confirmação:

Confirmo que as fases de fabrico referidas no acordo escrito referido na secção 4 foram realizadas em plena conformidade com os requisitos em matéria de boas práticas de fabrico aplicáveis na UE e com os termos do acordo celebrado com [o adjudicador/fabricante que certifica e efetua a libertação do lote].
6. Nome da pessoa qualificada que confirma o fabrico parcial.
7. Assinatura da pessoa qualificada que confirma o fabrico parcial.
8. Data de assinatura.

II. Modelo de certificado de libertação de lotes

[CABEÇALHO DO FABRICANTE QUE CERTIFICA E EFETUA A LIBERTAÇÃO DO LOTE]

1. Nome, dosagem/potência, forma de dosagem e dimensão da embalagem (idêntico ao texto na embalagem do produto acabado).
2. Número do lote do produto acabado.
3. Nome do país ou países de destino do lote, pelo menos quando se situar(em) na UE.
4. Declaração de certificação:

Confirmo que todas as fases de fabrico do presente lote de produto acabado foram realizadas em plena conformidade com os requisitos em matéria de boas práticas de fabrico aplicáveis na UE e com os requisitos da autorização de introdução no mercado [a adicionar quando da exportação do lote: do(s) país(es) de destino].
5. Nome da pessoa qualificada que certifica o lote.
6. Assinatura da pessoa qualificada que certifica o lote.
7. Data de assinatura.

ANEXO IX

TESTES DE LIBERTAÇÃO EM TEMPO REAL E LIBERTAÇÃO PARAMÉTRICA

I. TESTES DE LIBERTAÇÃO EM TEMPO REAL

- I.1. Numa abordagem de testes de libertação em tempo real, os testes do produto final no contexto da libertação de lotes podem ser substituídos por uma combinação da monitorização e dos controlos durante o fabrico. Esta abordagem só pode ser aplicada se estiver contemplada na autorização de introdução no mercado.
- I.2. Ao conceber a estratégia de testes de libertação em tempo real, devem ser tidos em conta os seguintes critérios mínimos:
- a medição em tempo real e o controlo propostos dos atributos dos materiais durante o fabrico e dos parâmetros do processo pertinentes devem ser indicadores precisos dos atributos do produto acabado correspondente,
 - a adequação da combinação dos atributos dos materiais avaliados e dos controlos do processo pertinentes para substituir os testes do produto final deve ser cientificamente demonstrada,
 - as medições combinadas do processo (parâmetros do processo e atributos dos materiais) e quaisquer outros dados de teste gerados durante o processo de fabrico devem proporcionar uma base sólida para a decisão de libertação do lote.
- I.3. A estratégia de testes de libertação em tempo real deve ser integrada e controlada como parte do sistema de qualidade farmacêutica, nomeadamente no que diz respeito a:
- a) Pessoal: a aplicação de uma estratégia de testes de libertação em tempo real requer o contributo de uma equipa multidisciplinar/multissetorial com experiência relevante em temas como engenharia, analítica, modelização quimiométrica ou estatística;
 - b) Estratégia de controlo: ao aplicar testes de libertação em tempo real, é fundamental assegurar a solidez dos controlos aplicados durante o processo de fabrico e a sua adequação no que diz respeito à garantia da qualidade do produto e à consistência da produção. A estratégia de controlo deve ser adaptada ao longo do ciclo de vida do produto tendo em conta os conhecimentos adquiridos e em conformidade com os princípios de gestão dos riscos para a qualidade;
 - c) Gestão das mudanças: os requisitos estabelecidos no artigo 26.º, n.º 3, são particularmente relevantes para a aplicação de testes de libertação em tempo real;
 - d) Política de validação e qualificação: a qualificação e a validação dos métodos analíticos dentro ⁽¹⁾ e fora ⁽²⁾ da linha de processo é particularmente relevante quando são aplicados testes de libertação em tempo real, sobretudo quando são utilizados métodos analíticos avançados. Deve prestar-se especial atenção à localização da sonda de amostragem dentro do equipamento de fabrico;
 - e) Qualquer falha ou desvio do processo deve ser investigado a fundo e qualquer tendência adversa que indique uma mudança do estado de controlo do processo, do equipamento ou das instalações deve ser objeto de um acompanhamento adequado;
 - f) A aprendizagem contínua através da recolha e análise de dados ao longo do ciclo de vida de um produto é importante. Os fabricantes devem avaliar os dados em termos científicos (incluindo as tendências dos dados), a fim de aferir as oportunidades de melhoria da qualidade e/ou da consistência. Para a aplicação das mudanças, são aplicáveis as disposições do artigo 26.º, n.º 3.

⁽¹⁾ O equipamento de testagem está integrado na linha de processo, sendo a análise realizada nas condições do processo. Após a medição, a amostra avança continuamente ao longo da linha de processo. Este era o método originalmente utilizado nas análises em tempo real.

⁽²⁾ A amostra é extraída da linha de processo de forma estatisticamente representativa e introduzida na zona de medição. As condições de medição são semelhantes às da linha de processo. Após a medição, a amostra pode ser drenada como resíduo ou introduzida de novo na linha de processo.

- I.4. Quando os testes de libertação em tempo real tiverem sido aprovados na autorização de introdução no mercado, esta abordagem deve ser utilizada de forma rotineira para a libertação de lotes e não pode ser substituída por testes do produto final (a menos que os termos da autorização de introdução no mercado sejam modificados). Caso os resultados do teste de libertação em tempo real sejam reprovados ou apresentem uma tendência para serem reprovados, deve proceder-se a uma investigação aprofundada. Os resultados da investigação devem ser tidos devidamente em conta quando se tomar uma decisão sobre a libertação do lote (a libertação só pode ter lugar se se determinar que o produto está em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado e com as boas práticas de fabrico). As tendências devem ser objeto de um acompanhamento adequado.
- I.5. Os atributos (por exemplo, uniformidade de conteúdo) que sejam indiretamente controlados por testes de libertação em tempo real aprovados devem figurar no certificado de análise dos lotes. O método aprovado para os testes do produto final deve ser mencionado e os resultados devem ser indicados como «Conforme, quando testado», com a seguinte nota de rodapé: «Controlado por testes de libertação em tempo real aprovados».

II. LIBERTAÇÃO PARAMÉTRICA

- II.1. A libertação paramétrica para produtos submetidos a uma esterilização terminal consiste na libertação de um lote com base numa revisão dos parâmetros críticos de controlo do processo e não em testes de esterilidade do produto final. Aplicam-se os requisitos estabelecidos no anexo 1 no que diz respeito à esterilização terminal.
- II.2. Um teste de esterilidade do produto final é limitado na sua capacidade para detetar contaminações, uma vez que utiliza apenas um pequeno número de amostras em relação à dimensão total do lote e também porque os meios de cultura só podem promover o crescimento de alguns microrganismos, mas não todos. Por conseguinte, um teste de esterilidade do produto final apenas proporciona uma oportunidade para detetar falhas importantes no sistema de garantia da esterilidade (ou seja, uma falha que resulte na contaminação de um grande número de unidades do produto ou na contaminação pelos microrganismos específicos cujo crescimento é promovido pelos meios utilizados). Em contrapartida, os dados obtidos através dos controlos durante o fabrico (por exemplo, dados relativos à carga microbiana do produto antes da esterilização ou à monitorização ambiental) e da monitorização dos parâmetros de esterilização pertinentes podem fornecer informações mais precisas e relevantes para apoiar a garantia da esterilidade do produto.
- II.3. A libertação paramétrica só pode ser aplicada a produtos esterilizados no seu recipiente final utilizando calor húmido, calor seco ou radiação ionizante (libertação dosimétrica), de acordo com os requisitos da Farmacopeia Europeia. Além disso, a fim de demonstrar um controlo coerente do processo e a compreensão do mesmo, é necessário que o fabricante tenha um bom historial de conformidade com as boas práticas de fabrico e um programa sólido de garantia da esterilidade em vigor.
- II.4. O programa de garantia da esterilidade deve estar documentado e deve incluir, no mínimo, a identificação e monitorização dos parâmetros críticos do processo, o desenvolvimento e a validação do ciclo de esterilização, a validação da integridade do recipiente/acondicionamento, o controlo da carga microbiana, o programa de monitorização ambiental e os aspetos relevantes relativos ao pessoal, às instalações, ao equipamento e aos serviços públicos essenciais.
- II.5. A gestão dos riscos é um aspeto essencial da libertação paramétrica e deve centrar-se na mitigação dos fatores que aumentam o risco de falha na obtenção e manutenção da esterilidade em cada unidade de cada lote. Se estiver a ser ponderado um novo produto ou processo para libertação paramétrica, deve realizar-se uma avaliação dos riscos durante o desenvolvimento do processo, que inclua uma avaliação dos dados de produção de produtos existentes, se aplicável. Se estiver a ser ponderado um produto ou processo existente, a avaliação dos riscos deve incluir uma avaliação dos dados históricos.
- II.6. O pessoal envolvido no processo de libertação paramétrica deve ter experiência nos seguintes domínios: microbiologia, garantia da esterilidade, engenharia, produção e esterilização. As qualificações, a experiência e a formação do pessoal envolvido na libertação paramétrica devem estar documentadas.
- II.7. Qualquer mudança proposta suscetível de ter repercussões na garantia da esterilidade deve ser tratada em conformidade com o artigo 26.º, n.º 3, por pessoal adequado com qualificações e experiência relacionada com a garantia da esterilidade.

- II.8. Um programa de monitorização da carga microbiana do produto e do material de acondicionamento primário antes da esterilização deve ser desenvolvido para efeitos de apoio à libertação paramétrica. A monitorização deve ser efetuada para cada lote e os locais de amostragem das unidades enchidas antes da esterilização devem basear-se no pior cenário e ser representativos do lote. Quaisquer organismos detetados devem ser identificados para confirmar que não são organismos formadores de esporos, os quais podem ser mais resistentes ao processo de esterilização.
 - II.9. A medição adequada dos parâmetros críticos do processo durante a esterilização é um requisito essencial dos programas de libertação paramétrica. As normas utilizadas para os dispositivos de medição do processo devem ser especificadas e a sua calibração deve estar em conformidade com as normas nacionais ou internacionais.
 - II.10. Os parâmetros críticos do processo devem ser estabelecidos, definidos e objeto de reavaliação periódica. A gama operacional deve ser desenvolvida com base no processo de esterilização, na capacidade do processo, nos limites de tolerância de calibração e na criticalidade dos parâmetros.
 - II.11. A monitorização de rotina do esterilizador deve demonstrar que as condições validadas necessárias para realizar o processo especificado são alcançadas em cada ciclo. Os processos críticos devem ser monitorizados especialmente durante a fase de esterilização.
 - II.12. Deve manter-se um registo de esterilização que inclua todos os parâmetros críticos do processo. Dois sistemas independentes devem verificar a conformidade dos registos de esterilização com as especificações. Estes sistemas podem consistir em duas pessoas ou num sistema informático validado, mais uma pessoa.
 - II.13. Uma vez aprovada a libertação paramétrica no âmbito da autorização de introdução no mercado, as decisões de libertação ou rejeição de um lote devem basear-se nas especificações aprovadas e na revisão dos dados críticos de controlo do processo. As verificações de rotina do esterilizador, as mudanças, os desvios e as atividades de manutenção não planeadas e de rotina planeadas devem ser registados, avaliados e aprovados antes da libertação dos produtos para introdução no mercado. Um incumprimento das especificações relativas à libertação paramétrica não pode ser invalidado por um teste de esterilidade.
-