

divergências em relação à formulação registrada e produzida.

9-5 Programa de Manutenção

Conforme descrito no relatório anterior, o procedimento operacional padrão POP/MAN/189, revisão 07 - "Manutenção Corretiva e Preventiva", de 23/10/2017, estabelece diretrizes para o controle de manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos localizados nos setores de Produção e Controle de Qualidade e descreve o alcance, responsabilidades e os procedimentos adotados.

9-6 Programa de Calibração

Conforme já descrito no relatório anterior, o procedimento operacional padrão escrito POP –MAN/237, revisão 01 - "Controle de Instrumentos e Equipamentos Calibráveis", de 06/04/2017, estabelece os procedimentos de controles dos instrumentos e equipamentos calibráveis. Estão previstos no procedimento as responsabilidades, as frequências, os critérios de aceitação, análise do certificado de calibração, entre outros.

São contemplados todos os instrumentos das diversas áreas e setores, tais como controle de qualidade, almoxarifado, embalagem, produção, desenvolvimento, controle em processo, entre outros.

9-7 Qualificação de Equipamentos

Conforme verificado no Cronograma de Qualificação todos os equipamentos encontram-se qualificados e as requalificações ocorrem a cada 5 anos.

Com relação aos equipamentos térmicos, o PMV estabelece frequência de requalificação anual o procedimento escrito POP/GAR/230, revisão 02 - "Qualificação térmica de áreas e equipamentos", de 14/01/2016, estabelece a política e as diretrizes do plano mestre de validação e define as atividades de qualificação térmica de áreas e equipamentos.

Aleatoriamente foi escolhido, dos equipamentos de nova aquisição, um equipamento para análise de Qualificação (Instalação, Operação e Desempenho), a saber, equipamento HPLC, TAG COQ-HPL-014.

Verificados os documentos referentes à Qualificação do equipamento HPLC – TAG – COQ-HPL-014, instalado na área de Controle de Qualidade:

- PQD-117-CQF, versão 00 – Protocolo de Qualificação de Desempenho – HPLC – COQ-HPL-014,

De 26/01/2018 visando qualificar o desempenho do equipamento HPLC – COQ-HPL-014 da área de Controle de Qualidade. No documento constam as responsabilidades de cada área, descrição do equipamento, estratégia para qualificação de desempenho, critérios de aceitação, análise de desvios e ações corretivas, requalificação a qual deve ocorrer a cada 12 meses conforme estabelecido em procedimento operacional padrão escrito (POP/GAR/229).

- Qualification Overview – não analisado em virtude de estar no vernáculo inglês. Não há conclusão no vernáculo português/brasileiro.

- Installation Qualification - não analisado em virtude de estar no vernáculo inglês. Não há conclusão no vernáculo português/brasileiro.

- Maintenance Documentation – conta com documento – System log no qual afirma que o equipamento COQ-HPL-14, teve instalação realizada com sucesso.

- Operational Qualification - não analisado em virtude de estar no vernáculo inglês. Não há conclusão no vernáculo português/brasileiro.

- Performance Qualification - não analisado em virtude de estar no vernáculo inglês. Não há conclusão no vernáculo português/brasileiro. Faz parte deste documento o RQD-117-CQF HPLC COQ-HPL-014, versão 00 – "Relatório de Qualificação de Desempenho" datado de 07/02/2018 em seu item 8 – Apresentação e Discussão dos Resultados no qual contempla:

- os resultados do teste de injeção do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.

- os resultados do Teste de Precisão do Sistema COQ-HPL-014 indicam que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste de Precisão do Comprimento de onda do Detecção do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação UV demonstraram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste de Transferência do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Resultados obtidos no teste de Precisão e Contaminação Cruzada do Sistema de Injeção. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste de Linearidade e Sensibilidade do Detector UV/Vis do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste de Linearidade do Injetor Automático do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste de Linearidade e Precisão do Fluxo do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste do Ruído e Deriva do Detector do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.
- os resultados do teste de Precisão Composicional do HPLC COQ-HPL-014 demonstram que os valores encontrados atendem aos critérios de aceitação estabelecidos. Há tabela com os resultados.

Durante a qualificação de desempenho do HPLC COQ-HPL-014, foi verificado e documentado que o mesmo desempenha seus testes com robustez de acordo com as especificações da Ativus. Todos os critérios de aceitação foram atendidos e o HPLC COQ-HPL-014 foi considerado qualificado e aprovado quanto ao seu desempenho.

9-8 Investigação sobre a fabricação do produto Loremix D

Considerando a caducidade e cancelamento do registo do produto Loremix D, foi solicitada a lista dos últimos lotes fabricados desse medicamento. Foi informado que, atualmente, o registo pertence à empresa Arese, que no passado era uma divisão comercial da Ativus e agora possui uma nova fábrica separada. Foi apresentada tela do SAP onde constam que foram fabricados 5 lotes após a indeferimento do recurso contra a caducidade do registo. Foi apresentada linha do tempo, informando sobre a perda do prazo para renovação do registo e recursos protocolados. Foram fabricados 3 lotes de comprimidos (21/10/2016, lotes 18114, 18115 e 18133) e 2 de xarope (26/09/2016, lotes 18207 e 18208), após a publicação do indeferimento do recurso em 09/2016. Foi esclarecido pela equipe inspetora que não existe efeito suspensivo para revisões de ato.

Foi apresentado mapa de distribuição, o qual foi informado ter sido enviado por e-mail para a ANVISA em 01/2017. Cópia desse e-mail foi apresentada, juntamente com o mapa de distribuição. Foi apresentado desvio nº 050DI/18-A, de 06/03/2018, com as ações a serem adotadas, com a investigação do caso e informando sobre o recolhimento desses lotes no mercado. Cópia desse documento será anexada ao dossiê de investigação. Foram apresentadas também notas fiscais de transferência desses produtos da Ativus Farmacêutica Ltda para a Arese Pharma Ltda ME, que seria a responsável pelo produto. Tendo em vista a fabricação desse produto não estar mais ocorrendo desde 10/2016, não há impacto na avaliação do CBPF da empresa. Além disso, a empresa já está tomando as medidas necessárias para sanar o desvio. Serão tomadas as demais ações sanitárias referentes ao dossiê de investigação para conclusão do mesmo.

10. CONTROLE DE QUALIDADE

O Controle de Qualidade é independente da produção e está sob a responsabilidade de profissional farmacêutico. É formado por equipe multidisciplinar, contando com farmacêuticos, químicos e biólogos. São 33 colaboradores com as seguintes responsabilidades:

→ 04

- 2 gerentes: gerenciar a equipe, controle de liberações de lotes seja produto, matéria-prima, material de embalagem seguindo as metas pré-estabelecidas. Elaborar documentos gerais, treinamento dos analistas, acompanhamentos de desvios e compras.

- 10 analistas pleno/1 farmacêutico industrial pleno: exercem todas as atividades do analista júnior, além de análise de holding time, elaboração de treinamentos, análise microbiológicas, e auxílio aos analistas júnior.

- 16 analistas júnior: amostragem em geral (produto em processo, embalagem, matéria-prima, água, amostras de retenção), análises de controle em processo, material de embalagem, matéria-prima, água, validação, estabilidade, análise básicas de microbiologia, elaboração de documentos (metodologias, especificações, POPs, entre outros).

- 2 auxiliares de laboratório/ 1 auxiliar CQ: amostragem e análise de água, e demais amostragens (material de embalagem, matéria-prima e produto em processo).

-1 auxiliar de limpeza: limpeza de vidrarias e do setor.

O controle de qualidade está subdividido em Laboratório Físico Químico e Laboratório Microbiológico.

Foi realizado tour no Controle de Qualidade Físico-químico e Microbiológico, onde puderam ser verificadas as ações adotadas em relação às não conformidades apontadas na inspeção anterior. Foram verificados registros de utilização em alguns "log books" dos equipamentos utilizados nas análises de controle de qualidade, dentre eles o refratômetro, durômetro, além do registro dos cromatogramas no HPLC.

Observado que os funcionários utilizam uniformes e equipamentos de proteção individuais adequados às atividades desenvolvidas e os laboratórios são dotados de equipamentos de segurança e de proteção coletiva, como chuveiro, lava olhos e extintores de incêndio.

As amostras recebidas são registradas nos "Livros de Registro de Entrada de Amostras de Matérias-Primas" ou "Livros de Registro de Entrada de Amostras de Produtos", que são específicos para o laboratório físico químico e para o laboratório microbiológico.

Constam dos "Livros de Registro de Amostras": data, código, descrição da amostra, número de lote, responsável pelo recebimento, data da aprovação, responsável pela aprovação e observações.

Para cada equipamento/instrumento há um "log book", onde são registradas as análises realizadas, qualificações/calibrações/manutenção preventiva e intercorrências, de forma a propiciar a rastreabilidade de utilização.

Os laboratórios contam com especificações e métodos analíticos escritos para realização das análises, conforme verificado no decorrer da inspeção.

- Laboratório Físico Químico:

O laboratório físico químico encontra-se instalado em sala única e ampla, dotada de bancadas, sobre as quais estão instalados os equipamentos.

Os reagentes são preparados pelos próprios analistas e são registrados em "log books", onde constam as informações relevantes para a rastreabilidade de preparação.

Atualmente, o laboratório conta com 16 HPLC, sendo 09 de uso exclusivo do controle de qualidade físico químico e 07 de uso do laboratório de pesquisa e desenvolvimento.

Com relação a não conformidade detectada na inspeção anterior, referente aos 02 HPLCs que não possuíam trilha de auditoria, foi constatado que estes equipamentos foram tornados obsoletos e retirados de uso.

Foram adquiridos novos sistemas da Waters que contam com a trilha de auditoria habilitada, conforme constatado no decorrer da inspeção.

Verificado o procedimento operacional padrão escrito POP/LAB/177, revisão 07 - "Operação, Limpeza e Análise em Cromatógrafo Líquido (HPLC)", de 19/01/2018, que descreve as diretrizes para análise por cromatografia líquida de Alta Eficiência (HPLC). O procedimento descreve com detalhe o preparo do equipamento antes da análise - fase reversa e

No.000135/18

Fls. N°

124

Rubrica

M

Proc. N°/Ano

21698/19

fase normal, uso de colunas cromatográficas, adequação do sistema, tratamento de amostras, sequencias analíticas, processamento e relatórios, limpeza do equipamento e coluna após final de análise, limpeza dos filtros de fase móvel e limpeza periódica do HPLC.

Verificado o procedimento operacional padrão escrito POP/LAB/152, revisão 02 - "HPLC – Waters Alliance e Detectores UV, PDA, RI, FL e QDA", de 23/02/2018, que estabelece procedimento para rotina de operação dos HPLCs da Alliance da marca Waters. No procedimento há descrição, entre outras: responsabilidades, generalidades incluindo a higienização do equipamento antes e após o uso; inicialização do sistema; operação do HPLC no software Empower 3; edição e criação de método; injetar amostra; criação de método de processamento; modo Wizard com imagens das telas; modo manual; alterações de parâmetros; interação forçada de picos; inserir informação de concentração do padrão; processamento dos padrões e criação de curva de calibração; processamento e quantificação de amostras; criação relatórios das amostras; detectores.

As colunas utilizadas nas análises de HPLC são mantidas de forma a preservar a integridade das mesmas e algumas são dedicadas por produtos. Foi instituída fichas de controle de colunas, onde constam: nome da coluna, código, data da retirada, utilização, pratos teóricos, fator de cauda, data da devolução, observações e rubrica.

No decorrer da inspeção foram analisados os dados brutos e os laudos analíticos referentes a algumas matérias-primas. Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente a não realização de todos os testes em matérias-primas para comprovação da conformidade com as especificações com relação a todos os parâmetros, foi feita uma relação de todas as matérias-primas existentes na empresa que estavam nesta condição, sendo as mesmas colocadas na condição de quarentena.

No caso das análises que não foram realizadas em função da indisponibilidade de reagentes, foi providenciada a aquisição destes reagentes e as análises foram executadas.

No caso das análises que não tinham sido executadas em função da indisponibilidade de equipamentos, foi contratado o laboratório externo T&E Analítica, conforme consta no item "Terceirização".

Ressalta-se que estas matérias-primas somente foram disponibilizadas novamente para utilização após a realização de todos os testes com resultado satisfatório.

Com relação à falta de alguns reagentes necessários para realização de todas as análises, foi instituída a intensificação do controle de estoque dos reagentes e foi definido o conceito de quantidade do "estoque mínimo", com disparo imediato da aquisição do reagente quando atingido este valor.

O procedimento escrito POP/LAB/155, revisão 13 - "Entrada, Identificação, Armazenamento e Controle dos Reagentes", de 22/02/2018, foi alterado de forma a estabelecer o controle de estoque dos reagentes de forma mais incisiva.

O controle de estoque dos reagentes é feito através de planilha eletrônica, protegida pela senha da analista responsável. Semanalmente, o colaborador responsável pelo controle de estoque dos reagentes verifica a "Lista Mestre de Reagentes", identificando os que estejam próximo à data de validade, com a finalidade de requisitar a compra.

Ressalta-se que na planilha de controle de reagentes consta a quantidade do estoque mínimo para cada item. A planilha está configurada para que, quando este valor for atingido ou for menor, automaticamente a célula se destaca em vermelho, indicando a necessidade de compra. O mesmo ocorre quando a data de validade dos reagentes é expirada, sendo que quando a data estiver maior ou igual à data em questão, automaticamente a célula se destaca em vermelho, indicando que o reagente está vencido.

Com relação aos reagentes que não estavam disponíveis na inspeção anterior, foi constatado que os mesmos foram adquiridos através da verificação das respectivas Notas Fiscais e através da consulta à planilha de controle de estoque de reagentes.

Considerando a não conformidade relatada na inspeção anterior referente à falta de registro de preparação de todos os

reagentes utilizados numa análise, o procedimento escrito POP/LAB/245, revisão 04 - "Registro de Análise de Matéria-Prima e Produto", de 29/01/2018 foi alterado de forma a intensificar os procedimentos de registro de reagentes, equipamentos, padrões, soluções, para garantir a completa rastreabilidade da análise, incluindo o registro de preparação de todos os itens.

Foram apresentados os registros do treinamento realizado com os colaboradores envolvidos, bem como os registros da avaliação aplicada após o treinamento, que indica a assimilação do mesmo.

- Laboratório Microbiológico:

As análises microbiológicas são realizadas em laboratório específico abastecido por sistema de ar independente. Considerando a não conformidade detectada na inspeção anterior, referente às instalações do laboratório microbiológico, que não contava com sala de lavagem e esterilização/descontaminação de materiais, propiciando um fluxo inadequado de materiais para serem lavados e meios de cultura para serem descontaminados, foi constatado que o "lay out" do laboratório foi alterado com o objetivo de adequação do fluxo.

Foi instalada uma caixa de passagem específica para o recebimento das amostras. O acesso de pessoal permanece sendo feito por antecâmara exclusiva, onde é feita a complementação da paramentação do operador que vai adentrar ao laboratório microbiológico.

Foi instalada sala de lavagem e esterilização/descontaminação de materiais que atende exclusivamente ao laboratório microbiológico, que conta com pia com 02 cubas de aço inoxidável, autoclave para esterilização de materiais e meios de cultura, autoclave para descontaminação de meios de cultura e bancada de aço inoxidável.

O laboratório conta com uma sala principal onde são realizadas as seguintes atividades: preparo, armazenamento e incubação de meios de cultura, repiques de cepas padrão e repique dos meios de cultura. Há duas cabines de fluxo laminar, sendo uma específica para repique de meios de cultura e outra específica para manuseio de cepas padrão. Há uma área para teste de esterilidade, constituída por antecâmara e sala classificada como grau D, dotada de equipamento de fluxo laminar horizontal. Ressalta-se que, atualmente, esta área encontra-se inoperante, tendo em vista a paralisação das atividades de fabricação dos produtos estéreis, não sendo necessária a realização de testes de esterilidade.

Os meios de cultura utilizados são preparados no próprio laboratório, sob as diretrizes do procedimento escrito POP/LAB/018, revisão 09 - "Preparo de Meios de Cultura, Diluentes e Reagentes para Uso no Laboratório de Microbiologia", de 21/11/2017.

Os meios de culturas preparados são registrados em anexo, onde constam: número de lote sequencial, volume preparado, validade, resultados dos testes de esterilidade e fertilidade e dados referentes ao meio utilizado (número de lote, data de fabricação e validade).

É realizado teste de esterilidade e de promoção de crescimento dos meios de cultura, a cada lote de meio preparado, utilizando cepas padrão ATCC, que são armazenadas em refrigerador, de acordo com as diretrizes do procedimento escrito POP/LAB/261, revisão 02 - "Promoção de Crescimento, Fertilidade e Esterilidade de Meios de Cultura", de 12/12/2017.

Com relação a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à inexistência de identificação do "status" dos meios de cultura, que restringisse a utilização dos meios que aguardavam o resultado dos testes de promoção de crescimento e esterilidade, foram providenciados dois armários distintos e identificados, destinados ao armazenamento dos meios em diferentes "status" (aprovados e em quarentena). Além disso, foi estabelecido no procedimento escrito POP/LAB/018 - revisão 09 "Preparo de Meios de Cultura, Diluentes e Reagentes para Uso no Laboratório de Microbiologia", de 21/11/2017, a identificação dos meios em quarentenas com círculos de coloração amarela, que indicam que o meio está em quarentena e aguarda os resultados de promoção de crescimento para ser liberado para uso.

Finalizada a promoção de crescimento e estando os meios em condições de uso, a etiqueta amarela é removida e os meios são transferidos para o armário destinado aos meios de cultura prontos para uso. São utilizadas cepas padrão tipo "culti-loops", que são gerenciadas de acordo com o procedimento escrito POP/LAB/167, revisão 08 - "Recebimento, Manutenção e Uso de Cepas Padrão e Cepas in House", de 15/01/2018. As cepas padrão são armazenadas em refrigerador, devidamente identificadas quanto à natureza e ao número da passagem. Ressalta-se que o procedimento escrito POP/LAB/167, revisão 08 define critérios para a manutenção das cepas e estabelece que o inóculo não pode ultrapassar 5 passagens da cultura original.

Atualmente, estão sendo utilizadas as seguintes cepas padrão ATCC: *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 e *Salmonella typhimurium* ATCC 14028. Além disso, encontram-se disponíveis cepas do microrganismo isolado "in house" *Micrococcus luteus*.

10-1 Padrões de referência, especificações e métodos analíticos

São utilizados padrões de referência primários e secundários, que são conservados em dessecadores, geladeiras ou freezer, conforme especificação do fabricante e conforme diretrizes do procedimento escrito POP/LAB/012, revisão 11 - "Uso e Conservação dos Padrões Primários e Secundários", de 19/02/2018.

Os padrões secundários são armazenados em frascos de vidro âmbar, fechados com batoque

E são identificados com etiquetas onde constam: nome da substância, número do lote, teor (%), condições de armazenamento, validade do padrão, validade e data da repadronização. Exceto quando especificado individualmente, foi estabelecido o prazo de validade de um ano para o padrão secundário, a partir da data de padronização, não podendo ser ultrapassada a validade da matéria prima declarada pelo fornecedor.

O procedimento escrito POP/LAB/012, revisão 11 define que a padronização deve ser realizada em 03 amostras diferentes e o desvio padrão relativo entre as amostras não deve ser superior a 2%.

O controle de estoque dos padrões é feito através de planilha eletrônica, que é protegida por senha para acesso exclusivo do responsável pelo controle dos padrões e gestores da área.

10-1-2 Especificações e Métodos Analíticos

Foram analisadas as seguintes especificações e métodos analíticos:

- Produto: Vitamina D3 comprimido (1.000, 2.000, 5.000, 7.000, 10.000 e 50.000 UI) – DPREV, Decole, AltaD, OHDE, SanyD e Depura.

Foram solicitados os documentos referentes às especificações e metodologias analíticas utilizadas na matéria-prima vitamina D3 pó 100.000 UI/g. As especificações dos ensaios de aspecto, identificação, solubilidade, teor e substâncias relacionadas possuem como referência a Farmacopeia Britânica 2010, mas as metodologias empregadas para esses testes são de desenvolvimento interno.

Foram solicitados os protocolos e relatórios de validação analítica para o ensaio de teor, identificação e substâncias relacionadas. A validação da metodologia de teor (HPLC) estava satisfatória, no entanto, a validação do teste de identificação pelo método de CCD (RFA.CQ.011-13 de 06/08/2013) estava incompleta e a validação do teste de substâncias relacionadas estava ausente.

Em relação ao documento RFA.CQ.011-13, a avaliação do parâmetro seletividade só contemplava a análise de padrão de colecalciferol e amostra. Essa análise já havia sido considerada insatisfatória pela área técnica da Anvisa, na petição de inclusão de nova concentração (n° de expediente 1153167/14-3), em que foram exaradas exigências para a apresentação de um método mais seletivo. A empresa acordou com a Anvisa, em reunião realizada em 2/7/2015, que utilizaria método farmacopeico (Farmacopeia Europeia), de forma a incluir a avaliação da substância ergocalciferol. Entretanto, a petição de inclusão de nova concentração foi aprovada, em 22/02/2016, e a correta validação da

metodologia não foi realizada pela empresa, uma vez que esse documento não foi apresentado.

Ao ser comunicada da não conformidade, a empresa, no dia 8/3/18, apresentou a validação do teste de identificação de colecalciferol para a matéria-prima vitamina D3 (protocolo PVA.CQ.019-18 de 7/3/18 e relatório RFA.CQ.019-18 de 7/3/18), e abriu o desvio n° 052DI/18-A a fim de registrar a ausência da validação completa, conforme aprovada em pós-registro. As disposições imediatas do desvio foram: 1. Abertura de controle de mudanças para revisão das especificações e validação da metodologia; 2. Revisão das especificações de matéria-prima e produto acabado; 3. Validação de metodologia analítica da matéria-prima e do produto acabado; 4. Aditamento da documentação ao registro do produto. A ação corretiva adotada foi a de realizar duplo check das documentações enviadas ao Departamento de Assuntos Regulatórios e treinamento dos colaboradores do Controle de Qualidade para cumprimento integral ao POP-LAB-271.

Em relação à ausência da validação do teste de substâncias relacionadas foi informado que a área técnica, à época da análise da petição de inclusão de nova concentração, considerou satisfatória a avaliação dessas substâncias apenas no parâmetro seletividade da validação de teor de colecalciferol na matéria-prima. No entanto, foi informado que é necessária uma validação própria para este ensaio, com a avaliação de outros parâmetros, conforme disposto no anexo I, quadro 1, da RDC n° 166/2017. A empresa se comprometeu a realizar a validação e protocolá-la na Anvisa, com o assunto "atualização de especificações e métodos analíticos", até o final de março/2018.

Também foram solicitadas as validações analíticas dos métodos de teor, identificação e substâncias relacionadas para a vitamina D3 comprimido, nas concentrações 10.000 e 50.000 UI (apenas nestas concentrações são realizados os testes de identificação e substâncias relacionadas – conforme aprovado no registro). Para as demais concentrações 1.000, 2.000 5.000 e 7.000 foi solicitada a validação do método de teor.

A empresa apresentou o relatório de validação da metodologia de teor de colecalciferol para as concentrações 7000, 10.000 e 50.000 UI (RFA.CQ.021-12, revisão n° 3, de 18/08/2017). Foi relatado que nesta última versão incluiu-se a análise de system suitability, que não fora realizado anteriormente. Também foi apresentada validação da metodologia de teor de colecalciferol para as concentrações 1.000, 2.000 e 5.000 UI (RFA.CQ.020-12, revisão n° 2, de 16/08/17), em que incluiu-se a análise de substâncias relacionadas no parâmetro especificidade. Devido à alteração de excipiente, número de expediente 0886303/14-2, aprovada em 29/06/2015, a empresa revalidou o método de teor para a apresentação de 5.000 UI (RFA.CQ.023-14, revisão n° 1, de 17/8/17) e também considerou a análise de substâncias relacionadas no parâmetro seletividade. No entanto, estavam ausentes as validações referentes aos testes de substâncias relacionadas e de identificação de colecalciferol no produto acabado, nas concentrações 10.000 e 50.000 UI.

Ao ser comunicada da não conformidade, a empresa, no dia 8/3/18, apresentou a validação do teste de identificação de colecalciferol para a vitamina D3 10.000 e 50.000 UI comprimido (protocolo PVA.CQ.020-18 e relatório PVA.CQ.020-18), e abriu o desvio n° 052DI/18-A a fim de registrar a ausência de validação de método, conforme aprovada em pós-registro. As disposições imediatas do desvio foram: 1. Abertura de controle de mudanças para revisão das especificações e validação da metodologia; 2. Revisão das especificações de matéria-prima e produto acabado; 3. Validação de metodologia analítica da matéria-prima e do produto acabado; 4. Aditamento da documentação ao registro do produto. A ação corretiva adotada foi a de realizar duplo check das documentações enviadas ao Departamento de Assuntos Regulatórios e treinamento dos colaboradores do Controle de Qualidade para cumprimento integral ao POP-LAB-271.

Em relação à ausência da validação do teste de substâncias relacionadas foi informado que a área técnica, à época da análise da petição de inclusão de nova concentração, considerou satisfatória a avaliação dessas substâncias apenas no parâmetro seletividade da validação de teor de colecalciferol na vitamina D3 10.000 e 50.000 UI comprimido. No entanto, foi informado que é necessária uma validação própria para este ensaio, com a avaliação de outros parâmetros,

conforme disposto no anexo I, quadro 1, da RDC n° 166/2017. A empresa se comprometeu a realizar a validação e protocolá-la na Anvisa, com o assunto "atualização de especificações e métodos analíticos", até o final de março/2018. A empresa também se comprometeu a protocolar pós-registro perante à Anvisa, até o final de março/2018, referente à inclusão dos testes de identificação e de substâncias relacionadas para as demais concentrações do produto acabado (1.000, 2.000, 5.000 e 7.000 UI). Essa medida permitirá que todas as formulações de vitamina D da empresa sejam submetidas aos mesmos requisitos de controle de qualidade.

Foi solicitado e verificado o boletim de análise do lote 24136 da matéria-prima vitamina D3 100.000 UI/g. Os testes preconizados nas especificações eram realizados. Verificou-se também que, para esse lote, o teste de teor e substâncias relacionadas foram realizados na data de 31/01/2018. Ao realizar visita no laboratório de controle de qualidade o log book do HPLC utilizado para esses ensaios foi checado, assim como os cromatogramas gerados no software do Empower. Os dados mostraram-se rastreáveis.

Foi avaliada a composição utilizada na produção do lote 24739 de vitamina D 50.000 UI e esta se encontrava de acordo com a fórmula registrada.

- Produto: Tensart (extrato seco e mole de Passiflora incarnata)

A empresa apresentou boletim de análise do lote 24504 da matéria-prima extrato seco de Passiflora incarnata 3,5% e do lote 21888 da matéria-prima extrato mole de Passiflora incarnata 2,5%. O fornecedor de ambos os extratos é a Centroflora (Anidro do Brasil Extrações S/A). Os ensaios de controle de qualidade realizados estão de acordo com o preconizado no registro do medicamento (extrato seco: contagem bactérias aeróbicas viáveis, fungos, S. aureus, S. aeruginosa, E. coli, Salmonella, teor, aspecto, solubilidade, perda por secagem, cinzas sulfúricas, densidade, identificação, metais pesados, teor de flavonoides totais expressos em vitexina e teor de isovitexina; extrato mole: contagem bactérias aeróbicas viáveis, fungos, S. aureus, S. aeruginosa, E. coli, Salmonella, teor, aspecto, solubilidade, cinzas sulfúricas, características organolépticas, pH, identificação, metais pesados, perda por secagem, índice de refração teor de flavonoides totais expressos em vitexina e teor de isovitexina).

Em relação ao lote 21888, foram apresentados dois laudos de determinação de micotoxinas, realizados por duas empresas distintas – Phytolab e Eurofins. Ao ser questionada, a Ativus esclareceu que o laudo da Phytolab, na verdade, era da empresa Dall Soluções e que esta terceirizava com aquela. Para comprovar que uma amostra do lote 21888 foi enviada para a empresa Dall Soluções, a Ativus apresentou um documento referente orçamento do serviço contratado (número 0451.17 R01). Além disso, apresentou um fluxograma acerca do recebimento e envio de amostras, emitido pela Dall Soluções, que evidenciou o envio das amostras para a Phytolab, na Alemanha.

Segundo a RDC n° 17/2010, art. 52 "É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato" e de acordo com a RDC n° 25/2007, art. 9° "A CONTRATADA não poderá sub-contratar, em todo ou em parte, o objeto do contrato". Portanto, a Ativus estaria em desacordo com o preconizado na legislação sanitária, por realizar terceirização do controle de qualidade com empresa que realiza subcontratação. No entanto, a Ativus relatou que logo que percebeu a situação, passou a terceirizar as análise de micotoxinas com a empresa Eurofins. Com a inclusão da Eurofins para a realização dessa análise, a Ativus passou a contar com duas empresas com contratos válidos para a execução de ensaio de controle de qualidade de um mesmo produto. De acordo com a RDC n° 25/2007, art. 28 "É vedado a terceirização do controle de qualidade de um mesmo produto com mais de uma contratada". Assim, a empresa estaria infringindo legislação sanitária em vigor. Entretanto, para sanar essa não conformidade, a Ativus se comprometeu a rescindir o contrato com a Dall Soluções e apresentou o Controle de Mudanças (CM 0083/2018/A, de 8/3/18) em que a situação proposta "manter apenas a Eurofins como contratada e rescindir o contrato com a Dall Soluções" foi aprovada. Além disso, também foi apresentada cópia do e-mail enviada pela área jurídica da Ativus para a Dall Soluções solicitando a rescisão do contrato.

O contrato de terceirização das análises de micotoxinas com a empresa Eurofins foi assinado em 23/02/2018. No entanto, no laudo de análise de micotoxinas (AR-18-GB-016260-04), referente ao lote 24504, realizado pela Eurofins, constam as datas de recebimento em 5/2/18, de início da análise em 6/2/18 e de término da análise 25/02/18. Já no laudo de análise de micotoxinas (AR-18-GB-000973-01), referente ao lote 21888, realizado pela Eurofins, constam as datas de recebimento da amostra em 13/12/17, de início da análise em 26/12/17 e término da análise em 03/01/18. Portanto, as análises foram realizadas na ausência de um contrato formal de prestação de serviços entre a Atilus e a Eurofins. A REALIZAÇÃO DE ANÁLISES DE CONTROLE DE QUALIDADE DE MATÉRIA-PRIMA COM EMPRESA TERCEIRIZADA NA AUSÊNCIA DE UM CONTRATO VIGENTE FERE AS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO, CONFORME DISPOSTO NA RDC 17/2010: "ART. 43. OS CONTRATOS DE PRODUÇÃO E/OU ANÁLISE DEVEM SER CLARAMENTE DEFINIDOS, ACORDADOS E CONTROLADOS, DE FORMA A EVITAR INTERPRETAÇÕES ERRÔNEAS QUE POSSAM RESULTAR EM UM PRODUTO, PROCESSO OU ANÁLISE DE QUALIDADE INSATISFATÓRIA" E "ART. 54. DEVE HAVER UM CONTRATO ESCRITO ENTRE O CONTRATANTE E O CONTRATADO QUE ESTABELEÇA CLARAMENTE AS RESPONSABILIDADES DE CADA PARTE". DE ACORDO COM O ANEXO I DO POP-O-SNVS-014, A NÃO CONFORMIDADE DESCRITA CARACTERIZA-SE COMO MENOR.

- Produto: Betrat (Vitaminas B1, B6 e B12)

Na matéria-prima cianocobalamina (lote 19911) foram realizados os testes: aspecto, identificação A, B e C, teor de cianocobalamina, substâncias relacionadas, perda por secagem, contagem total de bactérias aeróbicas, fungos, S. aureus, P. aeruginosa, E. coli, Salmonella.

Na matéria-prima monitrato de tiamina (lote 19752, 06/12/2017) foram realizados os testes: aspecto, ph, perda por secagem, resíduo por ignição, cloreto, teor de monitrato de tiamina, identificação A, B, C, D, substâncias relacionadas, contagem total de bactérias aeróbicas, fungos, S. aureus, P. aeruginosa, E. coli, Salmonella.

Todos os testes cadastrados no registro são realizados nas matérias-primas. ▽

Foi analisada a ordem de produção do medicamento Betrat, referente ao lote 24890. A formulação produzida está de acordo com a fórmula registrada (cianocobalamina, cloridrato de piridoxina, mononitrato de tiamina, polivinilpirrolidona, lactose monohidratada, celulose microcristalina, glicolato amido sódico, estearato de magnésio leve, álcool etílico, água destilada, corante laca alumínio vermelho n.6, polímero de revestimento E100, dióxido de titânio, carbowax 6.000 (polietilenoglicol), álcool isopropílico, corante laca alumínio azul n.2, talco magnesita).

- Foi avaliado o Laudo da Piridoxina – B6 – lote 20135, 20/02/2017, amostrada em 22/02/2017. Análises foram finalizadas em 31/03/2017 e todos os testes foram realizados de acordo com as especificações previstas no registro. 10-2 Investigação de resultados fora da especificação

O procedimento operacional padrão escrito POP/LAB/266 – revisão 03 "Gerenciamento de Desvios Analíticos e Condução de Investigação", de 31/01/2018, define fluxos e requerimentos para investigação e registro de resultados analíticos questionáveis e/ou fora da especificação nos laboratórios de Controle de Qualidade, aplicável às análises de produtos em processo, produtos terminados, matérias-primas, materiais de embalagem, água, estabilidade, validações de limpeza e de processo. O procedimento define que devem ser considerados os resultados dos dados brutos individuais e não a média dos valores.

No caso da ocorrência de resultados analíticos fora de especificação, o analista comunica ao gestor da área e inicia imediatamente a investigação preenchendo o anexo 1 do "Relatório de Investigação de Desvio Analítico". O gestor em conjunto com o analista inicia a investigação verificando os materiais utilizados, equipamentos, métodos, de forma a descobrir se há uma causa óbvia envolvida na geração do resultado. Caso seja detectado que o erro foi gerado a partir de uma causa óbvia (como bolhas no sistema, falhas de energia, vidraria incorreta, pesagem incorreta, entre outras), o analista deve repetir a análise com a mesma amostra, se possível, gerando outra folha de resultados. O anexo 1 do

"Relatório de Investigação de Desvio Analítico" deve ser finalizado, com ambas as documentações anexadas, assinada pelo gestor da área e arquivada no departamento.

Se o erro não se mostrar originário de causa óbvia, o anexo 2 do "Relatório de Investigação de Desvio Analítico" deve ser preenchido e a abertura de uma OOS deve ser comunicada ao departamento de Garantia da Qualidade, através de correio eletrônico. A Garantia da Qualidade determina se uma investigação adicional deve ser realizada em paralelo com a investigação analítica, avaliando também o impacto em outros lotes/produtos e tomando as ações cabíveis, conforme POPGE/044 de investigação de desvios.

É iniciada investigação detalhada avaliando: dados brutos, conhecimento do colaborador na metodologia analítica, exatidão dos cálculos, conhecimento e uso correto dos equipamentos/instrumentos/reagentes/vidrarias, validade dos reagentes/padrões/soluções e integridade da amostra. Podem ser realizados testes investigativos para auxiliar na determinação da causa raiz, que devem ser aprovados pelo gestor da área antes da execução. O POP recomenda que os testes investigativos sejam realizados com a mesma preparação de amostra que gerou o resultado OOS, pelo mesmo analista. O reteste também deve ser aprovado pelo gestor da área antes da execução e deve ser realizado por um segundo analista.

Se após o reteste for detectada a causa raiz, cientificamente comprovada, o resultado OOS deve ser descartado e a média dos resultados de reteste pode ser utilizada para liberação do material.

Se após o reteste não for detectada a causa raiz cientificamente comprovada, não havendo base científica para invalidar os resultados gerados, todos os resultados, ambos OOS e reteste devem ser reportados e considerados na decisão da liberação do material. Se necessário, deve-se repetir a análise com outra amostra e/ou retenção, preparando-se novas soluções e reagentes e considerando-se a troca do equipamento, se possível. Se a conclusão da investigação confirmar que o problema é decorrente da amostra que está sendo analisada, não se tratando de erro analítico, a Garantia da

Qualidade finaliza a investigação e registra no anexo 2 do "Relatório de Investigação de Desvio Analítico".

O POP estabelece a necessidade de se realizar estudo anual estatístico de todas as OOS abertas, para avaliação de causas e tendências, com o objetivo de se propor um plano de ação para aos itens com valores acima de 30% ocorrentes em relação ao total de desvios abertos.

No decorrer da inspeção foi apresentado o "Relatório de Tendência", emitido em 08/03/2018, com a contabilização das investigações de resultado fora de especificação ocorridas no ano de 2017. Constam do relatório a porcentagem de ocorrências por mês, quantidade de resultados fora de especificação (6,9%) X problemas relacionados à análise (93,1%), porcentagem relacionadas às causas das ocorrências (66,7% relacionadas à mão de obra e 33,3% relacionadas a equipamentos) e plano de ação adotado em função da avaliação da tendência.

O plano de ação proposto abrangeu o reforço no treinamento do Empower para os analistas que operam o HPLC (previsto para Abril de 2018) e a introdução da sistemática de duplo check na programação da sequência do HPLC (implementado desde fevereiro de 2018).

10-3 Amostra de Referência Futura

Considerando a não conformidade apontada na inspeção anterior, referente à inexistência de local para armazenamento de amostras de referência futura, foi providenciada sala específica e as amostras que permaneciam na empresa Myralis Ind. Farmacêutica Ltda., CNPJ: 17.440.261/0001-25, Agual/SP já foram transferidas para a o local.

O procedimento operacional padrão escrito POP/LAB/010, revisão 12 - "Retirada, Armazenamento e Destruição de Amostras de Referência Futura", de 10/01/2018, foi revisto de forma a contemplar o armazenamento das amostras na sala.

O procedimento escrito define que o Controle de Qualidade é responsável pela retirada, armazenamento e posterior

envio à incineração das amostras após o período de retenção. As amostras de matérias-primas e produtos terminados são retiradas em quantidade suficiente para 02 análises completas e são armazenadas em caixas de papelão, identificadas com: número da caixa, validade e validade da retenção.

As amostras de produtos terminados são mantidas em suas embalagens originais por pelo menos 12 meses após o vencimento. As amostras de substâncias ativas são retidas por pelo menos um ano após o vencimento os prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem. As amostras de excipientes, exceto solvente, gases e água, são retidas por um período mínimo de 02 anos após o seu respectivo prazo de validade.

FOI OBSERVADO QUE, EMBORA O PROCEDIMENTO ESTABELECESSE QUE AS AMOSTRAS DEVERIAM SER ARMAZENADAS SOB AS CONDIÇÕES RECOMENDADAS, FOI EVIDENCIADO QUE EXISTIAM PRODUTOS COM ESPECIFICAÇÃO DE 15 A 25°C ARMAZENADOS EM ÁREA COM ESPECIFICAÇÃO DE 15 A 30°C. ALÉM DISSO, HAVIA MATÉRIAS-PRIMAS COM ESPECIFICAÇÃO DE 5 A 15°C SENDO ARMAZENADOS EM GELADEIRA DE 2 A 8°C.

No decorrer da inspeção foi emitido, em 05/03/2018, o formulário de Desvio n° 048DI-18-A, onde constam: relato da ocorrência, investigação com descrição detalhada da causa do desvio, grau de criticidade (menor), responsável pela investigação e pelo acompanhamento da investigação, data do término da investigação e ações executadas para adequação do desvio.

Como disposição imediata do desvio foi realizada análise de tendência da temperatura e umidade relativa da área de armazenamento de amostras de referência futura, conforme metodologia aprovada no protocolo ADE-PAT-101-PRO, versão 01, para verificação da adequação ao critério de aceitação (de 15 a 30°C para 15 a 25°C). Os dados analisados correspondem ao período de 01/01/2018 a 05/03/2018. Foi emitido o "Relatório de Análise de Tendência" ADE-001-RAT-101-PRO – versão 00, de 06/03/2018, onde se concluiu que apesar da faixa do critério de aceitação ser de 15 a 30°C, os resultados se mantiveram entre 19 a 23°C. Assim sendo, após a realização do estudo de análise de tendência, foi aberto em 05/03/2018, o Formulário de Controle de Mudanças CM 0075/2018/A para adequação do critério de aceitação da área de referência futura de 15 a 30°C para 15 a 25°C.

Foi realizada também a qualificação térmica do refrigerador COQ-REF-001, com faixa de temperatura de 5 a 15°C, em atendimento às especificações das matérias-primas e/ou produtos terminados armazenados, de acordo com o "Protocolo de Qualificação de Desempenho do Refrigerador" COQ-REF-001 – PQD-124-CQF – versão 01, de 05/03/2018. Durante o período de estudo, os produtos foram acondicionados na geladeira do Controle de Qualidade. Foi emitido o Formulário de Controle de Mudanças CM 0076/2018/A para adequação do critério de aceitação da faixa de temperatura da geladeira para armazenamento de amostras de referência futura de 2 a 8°C para 5 a 15°C.

Ressalta-se que os CM 0075/2018/A e 0076/2018/A encontram-se em andamento e os próximos passos a serem adotados compreendem a revisão dos procedimentos POP/GER/128 "Monitoramento de Temperatura e Umidade Relativa do Ar" e POP/LAB/048 "Monitoramento de Temperatura e Umidade Relativa", para adequação do limite de alerta e de ação dos locais de armazenamento de amostras de referência futura. Após a alteração dos procedimentos, estão previstos treinamentos aos colaboradores envolvidos.

Considerando as providências adotadas pela empresa, é parecer da equipe inspetora que foi sanada a não conformidade referente ao armazenamento das amostras detectada no decorrer da inspeção.

11. GARANTIA DA QUALIDADE

A empresa conta com um departamento de Garantia da Qualidade, sob gerência de profissional farmacêutico, responsável pelo desenvolvimento das seguintes atividades: monitoramento de produção, liberação de lotes, investigação de desvios, controle de documentações, validação de limpeza, validação de processo, validação de transporte, validação de sistema computadorizado, realização de treinamentos de Boas Práticas de Fabricação, controle

de mudanças, auditoria interna/externa e cumprimento de regulamentações.

11-1 Gerenciamento da Documentação

O gerenciamento dos documentos permanece conforme descrito no relatório anterior.

11-2 Auto-inspeção

As diretrizes para realização de auto-inspeções estão estabelecidas no Procedimento Técnico - PAI/ATI/2018, rev.04, de 16/01/2018.

As autos-inspeções são realizadas para verificação do cumprimento das normas de Boas Práticas de Fabricação, para detecção de deficiências na implantação das normas e para a contínua melhoria do Sistema de Gestão da Qualidade.

Estão previstas Auto-inspeções Completas e de Acompanhamento.

As Autos-inspeções Completas são realizadas através da verificação de todos os itens do roteiro de inspeção, elaborado de acordo com legislação sanitária vigente.

As Autos-inspeções de Acompanhamento são realizadas quando há ações corretivas e preventivas e para verificação da implantação das melhorias propostas em função de não conformidades detectadas na Auto-inspeção Completa.

A equipe de auto-inspeção é nomeada pela Garantia da Qualidade, com os seguintes representantes: funcionários da Garantia da Qualidade, funcionários em capacitação em auditoria interna e funcionários de departamentos independentes.

As responsabilidades e as atividades dos auditores incluem: planejamento, programação e organização das atividades; realização das autos-inspeções; documentação das ações corretivas e/ou preventivas a serem tomadas quanto às

avaliações insatisfatórias constatadas e verificação/avaliação das providências adotadas em função de inspeção anterior.

Os integrantes da equipe são independentes, auditando departamentos onde não desempenham suas atividades.

Existe uma programação, abertura e fechamento das inspeções, obedecendo aos critérios de classificação, pontuação e avaliação.

A periodicidade das autos-inspeções completas é anual, ocorrendo sempre no início do ano e periodicidade das Auto-inspeções de Acompanhamento é mensal.

Por amostragem foram verificados os últimos relatórios de auto-inspeção setorizados:

-Controle de qualidade – amostragem;

-Almoxarifado – expedição;

-Produção- Líquidos.

Através dos relatórios avaliados foi constatado que o Procedimento Técnico - PAI/ATI/2018 está sendo cumprido adequadamente.

11-3 Controle de Mudanças

O procedimento operacional padrão POP/GAR/153, revisão 09 - "Controle de Mudanças", de 04/10/17, estabelece objetivos, alcance, responsabilidades, critérios de criticidade, entre outros, referentes aos controles de mudanças.

Todas as mudanças são avaliadas quanto ao impacto nas qualificações e validações. É previsto preenchimento de Formulário de Controle de Mudanças específico, caso seja necessário alguma mudança. A Garantia da Qualidade deve avaliar e encaminhar o formulário de Controle de Mudanças para as áreas pertinentes, bem como deve confirmar a aprovação do mesmo por todos os responsáveis pelas áreas envolvidas, antes de enviar eletronicamente às áreas. Caso se faça necessário, pode ser realizada reunião entre os representantes das áreas envolvidas na mudança proposta, estabelecendo plano de pré-implantação para definir se a proposta de mudança é viável ou não, avaliando o impacto e quais as ações devem ser tomadas para a implementação. A GQ acompanha os prazos para o cumprimento das ações.

No decorrer da inspeção foram avaliados os seguintes Controles de Mudança:

- CM 0361/2017/A, aberto em 28/12/2017, em função da necessidade de adequação da Ordem de Produção do produto Vitamina D 50.000 UI, devido à alteração dos parâmetros críticos do processo definidos após a revalidação do processo produtivo.

Constam do processo de CM situação atual, situação proposta, descrição da justificativa da mudança, definição das áreas avaliadoras, grau de criticidade (nível 2), avaliação da proposta da solicitação da mudança (aprovado), avaliação da mudança pelas áreas envolvidas, justificativa para avaliação da mudança, aprovação, plano geral de ação e conclusão.

A alteração foi realizada e a Ordem de Fabricação foi adequada, sendo o 24738 o 1º lote fabricado com o novo modelo, no dia 19/02/2018.

- CM 0030/2018/A, aberto em 31/01/2018, em função da necessidade de adequação da Ordem de Produção do produto Vitamina D 50.000 UI, devido à alteração dos parâmetros críticos do processo definidos após a revalidação parcial do processo produtivo.

Constam do processo de CM situação atual, situação proposta, descrição das justificativas da mudança, definição das áreas avaliadoras, grau de criticidade (nível 2), avaliação da proposta da solicitação da mudança (aprovado), avaliação da mudança pelas áreas envolvidas, justificativa para avaliação da mudança, aprovação, plano geral de ação e conclusão.

A alteração foi realizada e a Ordem de Fabricação foi adequada, sendo o 24734 o 1º lote fabricado com o novo modelo, no dia 20/02/2018.

- CM 0075/2018/A, aberto em 05/03/2018, para adequação do critério de aceitação da área de referência futura de 15 a 30°C para 15 a 25°C.

Constam do processo de CM situação atual, situação proposta, descrição da justificativa da mudança, definição das áreas avaliadoras, grau de criticidade (nível 1), avaliação da proposta da solicitação da mudança (aprovado), avaliação da mudança pelas áreas envolvidas, justificativa para avaliação da mudança, aprovação e plano geral de ação.

As ações adotadas para conclusão do CM estão em andamento, tendo sido analisados os respectivos registros.

- CM 0078/2018/A, emitido em 06/03/2018, em função da desativação do container TAG ALM-CRF-001, localizado na área externa da planta da Ativus.

Constam do processo de CM situação atual, situação proposta, descrição da justificativa da mudança (fluxo de pessoas e materiais relacionados ao armazenamento no container inadequado, conforme descrito no Desvio 050DI/18-A), definição das áreas avaliadoras, avaliação da proposta da solicitação da mudança (aprovado), avaliação da mudança pelas áreas envolvidas, aprovação e plano geral de ação.

O container foi desativado e retirado do local e o CM foi encerrado em 08/03/2018.

11-4 Recolhimento de Produtos no Mercado

As diretrizes para o recolhimento de produtos do mercado em caso de desvio de qualidade permanecem conforme descrito no relatório anterior, em condições satisfatórias.

11-5 Reclamação

A Empresa possui um Serviço de Atendimento ao Consumidor responsável pelo recebimento das reclamações.

Apresentado o Procedimento POP/GAR/133, revisão 11 - "Serviço de Atendimento ao Consumidor e Investigação de Produtos Reclamados", já avaliado na inspeção anterior.

Verificada a lista de reclamações referentes ao período de 2017 e 2018 e o produto Tensart, que apresenta o maior número de notificações no NOTIVISA, foi avaliado.

Em relação ao lote mais recente consta uma reclamação nº 032/05M, de 25/05/2017, semelhante a que consta no NOTIVISA, referente ao comprimido estourado (18266) e o produto apresenta muitas reclamações de comprimidos

manchados.

Foi apresentado registro da reclamação nº 032/05M, de 25/05/2017, referente ao produto Tensart comprimido revestido, lote 18266, fab 09/2016 e val 09/2018, onde consta que, ao abrir o cartucho, um dos blisters estava com o comprimido estourado.

Como providência imediata foi feita a troca do produto. Foi verificada a integridade do blister, onde se pôde verificar que o blister estava com um furo. Condições de armazenamento indicam que deve ser protegido da luz e umidade e mantido na embalagem original e em contato com a umidade do ar pode causar alteração na coloração por ser um extrato seco. Apenas um comprimido estava com aspecto alterado. Foi realizada a investigação onde não foi constatado desvio durante o processo e os controles realizados demonstraram que o produto foi liberado dentro da especificação. Concluiu-se que o desvio foi causado por falha de armazenamento do produto pelo consumidor. A investigação da reclamação foi fechada e concluída em 26/06/2017, dentro do prazo previsto.

11-6 Devolução de Produtos

O procedimento escrito POP/GAR/129, rev. 12, de 23/02/2018 estabelece diretrizes e responsabilidades inerentes ao processo de retorno de produtos terminados, seja por motivo de qualidade (avaria, vazamento, etc), validade vencida ou motivos comerciais.

Em casos de devolução, após recebimento e solicitação de avaliação pelo Controle de Qualidade, é realizado o preenchimento da ficha de inspeção de produtos devolvidos e sua avaliação é feita pela Garantia da Qualidade.

Caso o produto seja recusado pelo Controle de Qualidade, a destruição é feita conforme o procedimento POP/GER/126, revisão 8 - "Descarte de Resíduos e Incineração", de 01/11/2017.

O recebimento de produtos devolvidos é registrado em planilha, onde constam: nome e código do produto, quantidade devolvida, número de lote, motivo da devolução, providências tomadas, data e dados do cliente que devolveu.

Com relação a não conformidade detectada na inspeção anterior referente à inexistência de área identificada e isolada fisicamente para o armazenamento de produtos devolvidos, foi providenciada área restrita, identificada e adequada para o armazenamento de produtos devolvidos. O procedimento escrito foi revisto de forma a contemplar o armazenamento dos produtos devolvidos de forma adequada.

NESTA ÁREA, FOI VERIFICADA A PRESENÇA DE CAIXA CONTENDO PRODUTO DE DEVOLUÇÃO IDENTIFICADO COM ETIQUETA COM PREENCHIMENTO INCOMPLETO, IMPOSSIBILITANDO A IDENTIFICAÇÃO DOS MATERIAIS CONSTANTES NO INTERIOR DA CAIXA.

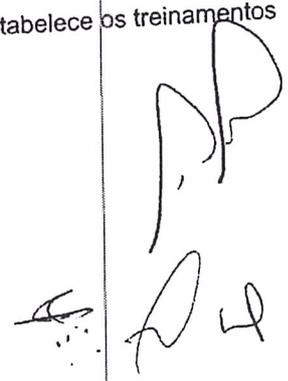
No decorrer da inspeção foi aberto, em 05/03/2018, o formulário de Desvio nº 046DI/18-A, onde constam: relato da ocorrência, investigação com descrição detalhada da causa do desvio, grau de criticidade (menor), responsável pela investigação e pelo acompanhamento da investigação, data do término da investigação e ações executadas para adequação do desvio.

Foi realizado treinamento de reciclagem dos operadores sobre o correto preenchimento das etiquetas de identificação e a caixa foi identificada corretamente, conforme evidências apresentadas.

11-7 Treinamento

O procedimento operacional padrão escrito Procedimento Técnico - PT/ATI/2018 descreve e estabelece os treinamentos a serem realizados nas atividades que interferem na qualidade dos produtos e abrange:

- Integração em Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Segurança,
- Integração em BPF – Equipe da Limpeza e Segurança,
- Reciclagem de Conceitos em BPF e Segurança,
- Controle em Processo,
- Validação de Limpeza,



- Descarte de Resíduos e Incineração,
- Controle de Instrumentos e Equipamentos Calibráveis,
- Qualificação de Equipamentos e Utilidades,
- Formação de Auditores Internos e/ou Reciclagem dos conceitos,
- Liberação de Pontos diários de Água e Ações Preventivas.

Estão previstos treinamentos obrigatórios aos novos colaboradores e aos colaboradores que tiveram alteração na sua função de trabalho, além de treinamentos periódicos, previstos na matriz de treinamento.

Os treinamentos ministrados são registrados de acordo com o POP/GAR/127, revisão 07, revisado em 10/09/2015. Considerando a não conformidade apontada no relatório anterior referente à inefetividade de alguns treinamentos, tendo em vista a falta de preparo de alguns funcionários, foram realizados novos treinamentos nos procedimentos operacionais escritos, conforme registros verificados no decorrer da inspeção.

A empresa instituiu a "Avaliação de Aprendizagem", que consiste na verificação da aderência dos treinamentos, através de avaliações no final para verificação do grau de assimilação das informações por parte dos colaboradores. A avaliação é realizada mensalmente.

Tendo em vista os inúmeros registros de treinamentos apresentados e considerando o bom desempenho dos operadores evidenciado no decorrer da inspeção atestando o preparo dos mesmos em relação às atividades desempenhadas, é parecer da equipe inspetora que os treinamentos ministrados tiveram a efetividade esperada.

11-8 Qualificação de Fornecedores

Verificado o procedimento POP/GAR/141, revisão 13 – "Inspeção e Qualificação de Fornecedor", de 19/06/2017, onde estão estabelecidos os critérios para essa qualificação e itens a serem observados durante inspeção de qualificação. Fornecedores são classificados conforme o tipo de produto oferecido (insumos farmacêuticos ativos, excipientes, materiais de embalagem, serviços de transporte e terceirização das etapas produtivas) e pela procedência (nacional, internacional, distribuidor e fracionador). Setor de Compras em conjunto com o Desenvolvimento e Controle de Qualidade são responsáveis pela escolha do fornecedor e pela avaliação de amostras enviadas previamente. Em seguida, após essa avaliação prévia, deve ser encaminhada à Garantia da Qualidade a documentação a ser avaliada para decisão sobre qualificação do mesmo. Para fabricantes nacionais é realizada inspeção em 100% dos fornecedores. Para fabricantes internacionais, a qualificação é feita através do preenchimento de questionário e encaminhamento da documentação regulatória, tendo sido informado que são utilizados muitos fornecedores já aprovados por empresas parceiras.

Há um monitoramento periódico dos fornecedores por meio da qualidade do produto adquirido. Caso sejam verificados 3 desvios críticos sucessivos, deve-se seguir o procedimento POP/GER/044 – Identificação, Investigação, Registro e Disposição de Desvios. Fornecedores desqualificados devem ser bloqueados no SAP. O vencimento de documentação obrigatória desqualifica o fornecedor até a apresentação da mesma e o vencimento das documentações complementares não altera a qualificação. A requalificação dos fornecedores é feita por auditoria "in loco" conforme cronograma anual. Os fornecedores são classificados por meio de pontuação obtida na inspeção em: Certificado, Qualificado, Condicional e Desqualificado. A empresa informou que, apesar de existir uma diferenciação entre Certificado e Aprovado pela pontuação, atualmente não há diferenciação entre eles, sendo ambos tratados da mesma maneira como fornecedores aprovados. Periodicidade para reinspeção de fornecedores qualificados é de 3 anos. Roteiros de qualificação dos fornecedores estão anexos ao procedimento.

Foi apresentada a lista dos fornecedores qualificados, datada de 04/03/2018, onde consta a descrição do nome do material, fornecedor e o fabricante.

Verificado um exemplo de qualificação do fornecedor DSM Produtos Nutricionais Brasil S/A, fornecedor de Vitaminas,

11/04/2018

FICHA DE PROCEDIMENTOS

No.000135/18

onde consta o "Roteiro de Qualificação de Fornecedores de Matérias-Primas", informando que foi realizada auditoria "in loco", em 19/07/2017, sendo considerado um fornecedor com "status" Qualificado na conclusão dessa inspeção. Consta a documentação comprobatória necessária para qualificação do mesmo. Consta também documentação referente aos fornecedores internacionais Sanofie Chimie e DSM Nutricional Products. Verificado Relatório de Auditoria no Distribuidor da Matéria-Prima, onde consta uma avaliação e conclusão, emitida em 07/09/2017, assinada pelos auditores e pela Gerente da Garantia da Qualidade.

11-9 Estudo de Estabilidade

O procedimento operacional – POP/LAB/001, revisão 14 - "Estudo de Estabilidade", de 26/02/18, descreve a metodologia para realização dos estudos de estabilidade acelerada, de acompanhamento e longa duração, desde a solicitação da amostra até a conclusão do estudo conforme, conforme estabelecido na RE nº1 de 29/07/2005 – Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.

11-10 Plano Mestre de Validação (PMV)

Foi apresentado o Plano Mestre de Validação – PMV – ATI – 001/07, atualizado em 28/02/2018, que sintetiza a filosofia geral da Ativus utilizada para o desenvolvimento das atividades de validação/qualificação e define as políticas, diretrizes, estratégias e o escopo das atividades, bem como as responsabilidades dos setores envolvidos.

Constam do PMV: descrição detalhada de todos os setores envolvidos, descrição das linhas de fabricação e formas farmacêuticas, estrutura organizacional das atividades de validação, composição da equipe de validação/qualificação, documentação técnica relacionada, critérios para elaboração dos protocolos e relatórios, realização de análises de riscos, motivos para inclusões e exclusões, sistema de rastreabilidade para referencias e revisões, procedimentos tomados frente à ocorrência de desvios, critérios que definem as requalificações e revalidações com suas respectivas frequências e procedimentos relacionados ao assunto.

No PMV estão previstos: elaboração da Matriz de Validação, emissão de Protocolos de Qualificação e Validação, emissão de Relatórios de Qualificação e Validação, Qualificação de Equipamentos e Sistemas, Qualificação dos Almoxarifados, Validação de Processo, Validação da Filtração Esterilizante, Validação de Limpeza, Validação de Envase Asséptico (Media-Fill), Validação de transporte, Validação de métodos analíticos, Métodos de contagem e identificação microbiológicos, Sistemas Computadorizados, Análise de Risco, entre outros.

No item instalações, sistemas, equipamentos e processos estão previstas a qualificação e validação, que entre outros contempla: sistema de HVAC (Heating Ventilation and Air-conditioning), sistema de obtenção de água para uso farmacêutico, pesagem, processo de fabricação, armazenamento, disposição de resíduos e tratamento de efluentes. Os cronogramas de qualificação/validação com os respectivos "status" (previsão/conclusão) estão anexos ao PMV.

11-11 Validação de Processos Produtivos

De acordo com o descrito em PMV, a Validação de Processo é conduzida com base numa Análise de Risco, com execução de um plano de amostragem com maior abrangência em relação àquele executado na tomada de amostras para o CQ de rotina. São acompanhadas, documentadas e analisadas todas as etapas do processo de 3 lotes consecutivos do produto. (validação concorrente).

Considerando a não conformidade apontada no relatório anterior, referente a não realização de testes de desafio e controle dos parâmetros do processo de forma a demonstrar a robustez e confiabilidade no processo de validação dos produtos, foi feita uma reavaliação, através de análise de risco, de todas as validações de processo executadas, de forma a detectar se a não conformidade era sistêmica e extensível a outros produtos. Na análise de risco feita para cada produto, foram redefinidos os parâmetros críticos do processo, com suas respectivas faixas máxima e mínima, quando aplicável.

Através desta avaliação foi detectada que para alguns produtos seria necessária a realização de uma nova validação de

processo completa com o objetivo de se desafiar todos os parâmetros críticos do processo.

Através dos documentos avaliados no decorrer da inspeção, foi evidenciado que os parâmetros críticos do processo foram revistos e melhor definidos, com base na análise de risco de todas as etapas do processo produtivo. Alguns parâmetros foram alterados e desafiados na validação de processo.

Para alguns produtos, foi constatado que os parâmetros críticos de algumas fases do processo foram reprodutíveis na validação existente. Assim sendo, a análise de risco demonstrou a necessidade de se considerar na revalidação apenas algumas fases do processo, sendo definida a adoção de política de revalidação parcial.

No decorrer da inspeção foram analisados os seguintes documentos referentes às novas validações de processo realizadas:

- Protocolo de Validação de Processo PVP-016-SOL/01 – Vitamina D 50000UI, comprimido revestido, emitido em 25/01/18 e respectivo Relatório RFVP-016-SOL/01, emitido em 03/03/2018.

Tratou-se de validação concorrente, realizada com 03 lotes consecutivos da Vitamina D 50000UI – comprimido revestido – lotes 24405, 24406 e 24407.

Constam do protocolo, além de outras informações: responsabilidades dos setores envolvidos, informações gerais do produto, composição, fluxograma do processo com definição dos parâmetros críticos e suas respectivas faixas, plano de amostragem, critérios para verificação da performance do processo através de análise estatística e critérios de aceitação para cada etapa.

Constam do plano de amostragem: etapas de produção, equipamentos envolvido, pontos de amostragem, ensaios realizados, número de amostras e quantidade por amostra.

Anexos ao protocolo encontra-se a análise de risco do processo produtivo, diagrama de fluxo do processo produtivo, certificados de análise das matérias-primas, certificados de calibração das balanças e resultados de Ppk para os lotes acompanhados (de peso médio, altura e dureza).

Na análise de risco do processo produtivo foram determinados os parâmetros críticos e seus respectivos valores ou faixas, como por exemplo: velocidade de classificação (100 rpm), velocidade de mistura (20 rpm por 15 minutos), velocidade de compressão (30.000 cp/h a 75.000 cp/h), velocidade de aplicação da suspensão de revestimento (15 rpm), entre outros.

Com relação aos parâmetros críticos do processo com faixas de trabalho, o protocolo propôs a realização dos testes de desafios com metade do lote fabricado utilizando os parâmetros mínimos e a outra metade utilizando os parâmetros máximos. Para outros parâmetros (como por exemplo: velocidade de rotação na etapa de mistura, velocidade e tempo de dissolução da suspensão de revestimento, entre outros) foram estabelecidos valores fixos, que foram desafiados na validação.

Consta do Relatório a apresentação dos resultados de cada lote, que atendem às especificações definidas no protocolo para os 03 lotes acompanhados na validação.

O resultados de performance de processo demonstraram que o processo é capaz e foi aberto o Controle de Mudanças 0361/2017/A para fechamento dos parâmetros do processo desafiados na validação. Concluiu-se que o processo de fabricação do produto Vitamina D 50000UI, comprimido revestido está validado com base no atendimento aos critérios de aceitação pré estabelecidos e demonstra uniformidade e reprodutibilidade das operações.

Ressalta-se que partir da finalização da validação, foi aberto o CM 0361/2017/A que definiu a necessidade de adequação dos parâmetros críticos na respectiva Ordem de Fabricação A ordem de Fabricação já foi adequada e o 1º lote fabricado com o novo modelo foi o 24738, no dia 19/02/2018.

- Adendo ao Protocolo de Validação de Processo ADE-001-PVP-015-SOL/00 – Vitamina D 10000UI - comprimido revestido, emitido em 24/01/18 e respectivo Relatório ADE 001- RFVP-015-SOL/00, emitido em 27/02/2018.

No caso do produto Vitamina D 10000UI - comprimido revestido foi definida na análise de risco, a necessidade de realização de revalidação parcial, considerando apenas a etapa de compressão, tendo em vista que a validação pré existente estava robusta com relação às demais etapas, com parâmetros críticos desafiados e estabelecidos adequadamente.

Tratou-se de validação parcial, realizada com 03 lotes consecutivos da Vitamina D 10000UI – comprimido revestido – lotes 24392, 24393 e 24394.

Constam do protocolo, além de outras informações: responsabilidades dos setores envolvidos, informações gerais do produto, composição, fluxograma do processo com definição dos parâmetros críticos e suas respectivas faixas, plano de amostragem, critérios para verificação da performance do processo através de análise estatística e critérios de aceitação da etapa.

Constam do plano de amostragem: etapas de produção, equipamentos envolvidos, pontos de amostragem, ensaios realizados, número de amostras e quantidade por amostra.

Anexos ao protocolo encontra-se a análise de risco do processo produtivo, diagrama de fluxo do processo produtivo, certificados de análise das matérias-primas, certificados de calibração das balanças e resultados de Ppk para os lotes acompanhados (de peso médio, altura e dureza), levando-se em consideração as velocidades máxima e mínima desafiadas.

Com relação ao parâmetro crítico do processo – velocidade de compressão, o protocolo propôs a realização dos testes de desafios com metade do lote fabricado utilizando o parâmetro mínimo e a outra metade utilizando o parâmetro máximo.

Consta do Relatório a apresentação dos resultados de cada lote, que atendem às especificações definidas no protocolo para os 03 lotes acompanhados na validação.

O resultados de performance de processo demonstraram que o processo é capaz e foi aberto o Controle de Mudanças 0030/2018/A para inclusão do parâmetro do processo desafiado na validação, ou seja: velocidades máximas e mínimas das etapas de compressão (70.000 cps/h a 100.000 cps/h). Concluiu-se que o processo de fabricação do produto Vitamina D 10000UI, comprimido revestido está validado com base no atendimento aos critérios de aceitação pré estabelecidos e demonstra uniformidade e reprodutibilidade das operações.

Ressalta-se que partir da finalização da validação, foi aberto o CM 0030/2018/A que definiu a necessidade de adequação dos parâmetros críticos na respectiva Ordem de Fabricação A ordem de Fabricação já foi adequada e o 1º lote fabricado com o novo modelo foi o 24734, no dia 20/02/2018.

11-11-1 - Média Fill

Não se aplica, tendo em vista que a linha de fabricação de produtos estéreis encontra-se com as atividades paralisadas.

11-12 Validação de Métodos Analíticos

As diretrizes para execução das validações dos métodos analíticos estão descritas no procedimento escrito POP/LAB/271, revisão 02 - "Validação de Métodos Analíticos", de 16/11/2017.

Considerando a não conformidade detectada na inspeção anterior, referente ao procedimento que não estabelecia a necessidade de verificação da adequabilidade das metodologias de análise de matérias-primas ativas descritas em farmacopeias ou formulários oficiais, o procedimento POP/LAB/271 foi revisto, de forma a estabelecer que:

- a utilização de método analítico não descrito em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa requer a realização de uma validação analítica, conforme parâmetros estabelecidos na Resolução RDC n° 166/2017, levando-se em consideração as condições técnico operacionais;
- os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições

operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial, que deve avaliar, ao menos, os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade.

- para os métodos analíticos destinados à quantificação de impurezas, a validação parcial deve incluir o limite de quantificação.

Considerando a não conformidade referente a não verificação da adequabilidade dos métodos analíticos utilizados para análise de extrato seco de valeriana, aspartato de arginina, passiflora e sulfato de zinco, foi constatado que a empresa providenciou a realização dos estudos, tendo sido analisados, por amostragem, os seguintes documentos:

No decorrer da inspeção foram analisados, por amostragem, os seguintes documentos referentes à validação de método analítico:

- Protocolo de Validação do Método Analítico Ensaio de Teor de Cianocobalamina pela Técnica de Espectrofotometria UV/Vis – PVA.CQ.048-17, revisão 0, de 15/11/2017 e respectivo Relatório RFA.CQ.048-17, de 04/12/2017.

Na verificação da adequabilidade do método foram avaliados os seguintes parâmetros: adequabilidade, especificidade, precisão, precisão intermediária, exatidão e estabilidade.

Os testes foram executados conforme diretrizes do protocolo e de acordo com os resultados obtidos, foi concluído que o método de teor para a matéria-prima cianocobalamina é preciso e exato e encontra-se validado.

- Protocolo de Validação do Método Analítico Ensaio de Teor de Aspartato de Arginina em matéria-prima pela Técnica de Titulometria – PVA.CQ.046-17, revisão 0, de 13/11/2017 e respectivo Relatório RFA.CQ.046-17, de 22/11/2017.

Na verificação da adequabilidade do método foram avaliados os seguintes parâmetros: especificidade/seletividade, repetibilidade, precisão intermediária e exatidão.

Os testes foram executados conforme diretrizes do protocolo e de acordo com os resultados obtidos, foi concluído que o método de doseamento de aspartato de arginina em matéria-prima encontra-se validado.

- Protocolo de Validação Parcial do Método Analítico Ensaio de Teor de Cloridrato de Sulfato de Zinco Heptahidratado em matéria-prima pela Técnica de Titulometria – PVA.CQ.045-17, revisão 0, de 13/11/2017 e respectivo Relatório RFA.CQ.045-17, de 04/12/2017.

Na verificação da adequabilidade do método foram avaliados os seguintes parâmetros: seletividade, precisão, repetibilidade, precisão intermediária e exatidão.

Os testes foram executados conforme diretrizes do protocolo e de acordo com os resultados obtidos, foi concluído que o método de doseamento de Cloridrato de Sulfato de Zinco Heptahidratado em matéria-prima encontra-se validado.

- Protocolo de Validação Parcial do Método Analítico Ensaio de Teor de Flavonóides Totais expresso em Vitexina no Extrato Seco de Passiflora 3,5% por espectrofotômetro – PVA.CQ.079-2017, revisão 0, de 08/12/2017 e respectivo Relatório RFA.CQ.079-17, de 22/12/2017 - 28/12/2017.

Na verificação da adequabilidade do método foram avaliados os seguintes parâmetros: seletividade, precisão, precisão intermediária e exatidão.

Os testes foram executados conforme diretrizes do protocolo e de acordo com os resultados obtidos, foi concluído que o método Analítico Ensaio de Teor de Flavonóides Totais expresso em Vitexina no Extrato Seco de Passiflora 3,5% encontra-se validado.

11-13 Validação de Limpeza

Item não avaliado no decorrer da reinspeção. Permanece conforme descrito no relatório anterior.

11-14 Validação de Sistemas Computadorizados

Foi apresentado o procedimento POP/TI/220 – Liberação de acesso para transações SAP, revisão 00, de 05/02/2018, descrevendo apenas como proceder em relação ao acesso. Foi apresentada Revisão 01, de 07/03/2018, com a inclusão da informação do que cada perfil tem acesso para inclusão, modificação e visualização. Consta o departamento, cargo,

classificação do cargo, perfil SAP, transações, descrição da transação e níveis de acesso.

Foi apresentado também o procedimento POP/GAR/031 – Cadastro de Produto, materiais produtivos e lista técnica no SAP, revisão 01, de 04/10/2017, onde consta que é de responsabilidade da Garantia de Qualidade o cadastro dessas informações no sistema.

Verificada consulta no SAP da ordem de produção 1012847 do Betrat comprimidos e da ordem de produção 1012842 da Vitamina D 5000 UI, onde consta a lista de materiais utilizados para cada produto, estando de acordo com a ordem de produção. Foi verificado que o comando de exclusão de linhas e inclusão de novas linhas está desabilitado. Foi apresentado também como se procede à abertura de ordens de produção a partir de receitas já definidas pela Garantia

da Qualidade e emitidas pelo responsável pelos PCPs (Planejamento, Controle e Programação de Produção). Foram verificados acessos de analista da Garantia da Qualidade, sendo possível verificar que ela não tem autorização para acessar ordens de produção em andamento. É responsável pela realização de cadastro de materiais nas receitas. Ordens de produção em andamento não são passíveis de alteração.

Foi verificado o acesso do analista de PCP (Planejamento Controle e Programação de Produção), responsável pela emissão das ordens de produção. No caso de ordens de produção encerradas, não existe acesso permitido para alterações (inclusões ou exclusões de excipientes). É permitida a alteração de datas de acordo com o que foi realizado, quando realizado em data diferente do programado. De acordo com a transação utilizada é possível a inclusão ou exclusão de linhas para ordens em aberto. Foi solicitado testar na ordem em aberto a exclusão de excipiente e ao tentar excluir um item a ação não foi autorizada pelo sistema. Foi solicitada a tentativa de inclusão de excipientes que também não foi autorizada pelo sistema.

Verificado o protocolo de Qualificação de Operação do Sistema SAP PQO-001-SAP, de 28/03/2014, que é dividido em módulo de Compra de Materiais Diretos – Produtivos; Estoque; Faturamento; Cadastros; PCP e Produção e Batch Record (registros, liberação do produto, quarentena). Foram verificados os POPs envolvidos; controle de dados no SAP (registro de trilhas de auditoria, inclusão e edição de arquivos; inserção de dados no sistema, migração de dados, backup); controle de acesso; requerimento de operação; requerimento de funcionalidades; demonstrar que as funções PCP são satisfatórias; almoxarifado; compras; produção; Controle de Qualidade; Garantia da Qualidade; Faturamento e Manutenção. Consta nesse protocolo e relatório todos os testes realizados em relação aos controles de acesso, além da utilização dos diversos perfis referentes a cada área para os diferentes setores da empresa listados anteriormente.

Ressalta-se que a validação completa já havia sido avaliada na inspeção realizada anteriormente. Conforme informado no relatório de inspeção anterior, todos os sistemas encontram-se validados, conforme cronograma apresentado.

11-15 Liberação de Produtos

O procedimento adotado para liberação de produtos permanece conforme descrito no relatório anterior.

O procedimento operacional padrão POP/GAR/149, revisão 07 - "Liberação de Produtos para Comercialização", de 16/03/2015, estabelece, que a responsabilidade de liberação dos produtos terminados para comercialização é da Garantia da Qualidade.

A decisão de utilização do lote e a liberação no sistema operacional SAP só são realizadas após aprovação ou reprovação pela Garantia da Qualidade por meio de assinatura do Boletim de Análise e conferência da Ordem de Produção do respectivo lote.

11-16 Investigação de Desvios

O procedimento operacional padrão escrito POP/GER/044, revisão 11 - "Identificação, Investigação, Registro e Disposição de Desvios", de 02/01/2018, estabelece diretrizes para a identificação, investigação, registro e disposição de desvios em operações que envolvam produtos terminados, produtos em processo, produto a granel, processos,

