



Guia sobre Revisão Periódica de Produtos

VIGENTE A PARTIR DE 08/10/2018



Guia sobre Revisão Periódica de Produtos

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. TÓPICOS ESPECÍFICOS DO GUIA	5
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
6. GLOSSÁRIO	14
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14



1. ESCOPO

A finalidade desse guia é orientar os fabricantes de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos na elaboração de Revisão Periódica de Produto (RPP), uma ferramenta que pode ser utilizada com o objetivo de:

- Verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidação;
- Determinar a necessidade de fazer mudanças no processo de produção, nos controles de processo (como, por exemplo, monitoramentos e faixas de controle) e nas especificações de produto;
- Identificar melhorias de produto e processo, ressaltando tendências de qualidade negativas e determinando se as especificações de matérias-primas, produtos intermediários e produtos acabados estão adequados;
- Fornecer uma revisão do desempenho de produtos e processos;
- Auxiliar na tomada de ações preventivas, ou seja, ações destinadas a eliminar a causa de um potencial desvio ou situação indesejada para evitar que ele realmente ocorra.

Além de ser uma ferramenta que permite verificar que cada lote de produto liberado durante o período de revisão cumpre com os requisitos do processo, que foi previamente validado e com as especificações registradas, a revisão deve ter foco no processo e nos sistemas de qualidade para demonstrar que produtos de qualidade são consistentemente fabricados.

2. INTRODUÇÃO

A RPP é uma ferramenta de qualidade de grande utilidade, adotada pelas empresas fabricantes e principais autoridades regulatórias do mundo. A Revisão auxilia na identificação de medidas corretivas e preventivas relacionadas à integridade do produto, processo e seus controles, favorecendo a melhoria contínua da qualidade dos produtos farmacêuticos e insumos farmacêuticos ativos.

A agência americana FDA (*Food and Drug Administration*) exige a adoção desta ferramenta desde 1979. Já a agência europeia EMA (*European Medicines Agency*) tornou efetiva a necessidade de adoção desta ferramenta em 2006.

A utilização desta ferramenta é mandatória no Brasil para cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos e de insumos farmacêuticos ativos. Além disso, a RPP tem fundamental importância no planejamento de inspeções com base no risco sanitário.

O Guia sobre Revisão Periódica de Produtos tem como objetivo principal orientar o setor regulado, bem como todos os inspetores do SNVS, sobre as expectativas relacionadas ao cumprimento deste item específico das Boas Práticas de Fabricação.



Este documento define princípios e práticas que, embora não devam ser vistos como requisitos legais, são considerados seguramente aplicáveis. Alternativamente, as empresas podem optar por adotar procedimentos diferentes, desde que assegurem que estes sejam tecnicamente justificáveis.

A interpretação do conteúdo deste documento e as possíveis ações decorrentes dessa interpretação são de inteira responsabilidade das empresas que o utilizarem.

3. BASE LEGAL

Resolução RDC 17/2010

Resolução RDC 69/2014

4. TÓPICOS ESPECÍFICOS DO GUIA

4.1. VANTAGENS DA RPP

A RPP pode ser utilizada como parte de um sistema de melhoria contínua para identificar onde os esforços podem ser alocados de forma mais efetiva, contribuindo para:

- Reduzir o risco de resultados fora de especificação;
- Minimizar o risco de reprocesso;
- Aumentar a produtividade;
- Reduzir o risco de recolhimentos;
- Melhorar a comunicação entre diferentes áreas envolvidas com as atividades de fabricação, como produção, qualidade e assuntos regulatórios.

A elaboração das RPP's requer recursos para coletar, reunir e analisar todos os dados necessários, mas as economias decorrentes da redução de lotes com desvios e das melhorias na conformidade do produto geralmente são superiores ao custo destes recursos.

4.2. FREQUÊNCIA DE REALIZAÇÃO DA RPP

A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).

É recomendável que a RPP seja realizada pelo menos anualmente, considerando todos os lotes fabricados ou dispostos (aprovados ou reprovados) durante um período de tempo específico, geralmente, 12 meses. Caso o número de lotes fabricados por ano seja inferior a 10 lotes, a empresa poderá optar por utilizar, para avaliação estatística, dados de lotes fabricados anteriormente ao período em análise, já considerados na revisão anterior; ou, mediante justificativa, diminuir a frequência de elaboração das revisões periódicas.



4.3. ITENS A SEREM CONTEMPLADOS NA RPP

Os processos e os procedimentos devem ser submetidos a revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.

É recomendável que a revisão contemple no mínimo uma lista de todos os lotes fabricados no período avaliado, incluindo aprovados e rejeitados, e uma revisão dos seguintes itens: das matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação; dos resultados de controles em processo e resultados de análise do produto final; de todos os lotes que falharam em cumprir as especificações estabelecidas e sua investigação; de todos os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e a respectiva investigação; da efetividade resultante das ações corretivas e preventivas adotadas; de todas as mudanças ocorridas relacionadas ao processo e aos métodos analíticos; dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade e qualquer tendência adversa; de todas as devoluções relacionadas a problemas de qualidade, reclamações e recolhimentos e respectivas investigações; da efetividade das ações corretivas e preventivas adotadas anteriormente; dos contratos e alterações contratuais relacionados à produção e ao controle de qualidade do produto em questão e sua aprovação.

A revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como HVAC, água, ar comprimido etc, utilizados na fabricação do produto em escopo não é considerado essencial. Entretanto, a empresa deve ter condições de comprovar, por meio de outras ferramentas de qualidade - como o Plano Mestre de Validação, Sistema de Controle de Mudanças, Sistema de Gerenciamento de Manutenção Preventiva e Calibração, Sistema de Gerenciamentos de Desvios-, que estes sistemas estão sob controle, que os resultados de monitoramento estão sendo periodicamente revisados, que as falhas foram devidamente investigadas e que estes não impactam nos processos e produtos.

Apresentamos abaixo uma descrição sucinta de alguns aspectos importantes dos itens normalmente contidos em uma RPP.

I. Período de Tempo Avaliado

É importante especificar o período de tempo a ser avaliado na revisão. Tipicamente, a RPP incluirá todos os lotes fabricados ou dispostos (aprovados ou reprovados) durante um período específico, geralmente, um ano. Algumas empresas podem escalonar as análises dos diferentes produtos ao longo do ano, de forma a prevenir um excesso de trabalho durante algum período específico do ano. Também pode ser útil a determinação de períodos menores (seis meses, por exemplo) para a avaliação de produtos que possuam grande número de lotes fabricados por ano.

II. Descrição do Produto

É importante incluir uma descrição detalhada do produto sob revisão. Por exemplo, deve-se apontar o produto, as apresentações e embalagens, códigos para identificação das fórmulas mestras em uso etc. Qualquer referência indicativa das linhas



de produção ou equipamentos deve ser incluída, se necessário, para se diferenciar os produtos.

III. Resumo da Revisão

Um resumo inicial servirá para dar uma visão geral acerca das observações chave que tenham sido feitas. Por exemplo, esta seção pode ser usada para indicar quantos lotes foram fabricados, aprovados e rejeitados no período, com uma descrição sucinta das investigações realizadas, se alguma tendência ou um grande número de desvios foi observado e as mudanças de processo adotadas para prevenir recorrências. O resumo também pode ser usado para destacar um resultado inesperado.

IV. Revisão das matérias-primas e materiais de embalagem usados na fabricação

Avaliar se houve alguma alteração na fonte das matérias-primas e materiais utilizados, em suas especificações, se estas estão adequadas para garantir a qualidade do produto final, se os fornecedores estão qualificados, conforme o descrito no Programa de Qualificação de Fornecedores da empresa.

As informações para elaboração deste item podem ser coletadas nos registros dos sistemas da Garantia da Qualidade como Controle de Mudanças, Gerenciamento de Desvios, Gerenciamento de dados laboratoriais ou registros de recepção e inventário de materiais. É importante discutir quaisquer tendências ou questões, considerando a adoção de ações corretivas e/ou preventivas, com foco maior aos materiais críticos para a qualidade do produto e nos quais tenha havido alguma ocorrência.

V. Resultados de análise do Produto Acabado

Deve ser realizada uma avaliação estatística dos resultados das análises do produto acabado, de forma a verificar a existência de tendências. Avaliar também se os métodos analíticos utilizados para a análise do produto acabado estão devidamente validados.

VI. Resultados dos Controles em Processo

Deve ser realizada uma avaliação estatística dos resultados de controle em processo analíticos e físicos, bem como parâmetros críticos de processo, de forma a verificar a existência de tendências. Avaliar se os controles realizados são suficientes para garantir que o produto acabado atenda aos requisitos de qualidade adequados.

Avaliar também se os métodos analíticos utilizados estão devidamente validados.

A avaliação estatística dos resultados dos Controles em Processo pode fornecer mais informações que a avaliação dos resultados de análise do Produto Acabado. Uma revisão cuidadosa desses dados pode indicar inconsistências dos processos produtivos. Por exemplo, pode ser mais importante rastrear o tempo médio de secagem para atingir a umidade requerida do que o valor de umidade final obtido.



VII. Desvios/Investigações/Reprocesso

Fazer uma descrição sucinta de todos os desvios finalizados e reprocessos relacionados aos produtos em revisão, das investigações conduzidas e das medidas adotadas como ações corretivas e preventivas.

A chave desta seção é evidenciar questionamentos que surgiram desses eventos e fornecer evidências de que ações efetivas foram ou estão sendo tomadas para corrigir os problemas.

VIII. Mudanças realizadas

Fazer uma descrição sucinta de todas as mudanças realizadas que afetaram o produto em revisão, avaliando se todas foram devidamente aprovadas, documentadas e implementadas.

Avaliar também o efeito negativo cumulativo das mudanças realizadas. Durante o período de revisão, é possível que várias pequenas alterações ocorram, cada uma tendo sido considerada, isoladamente, como sem impacto para o produto ou processo. Porém, o efeito cumulativo dessas várias alterações pode ser equivalente a uma mudança maior.

IX. Estudos de Estabilidade

Um indicador chave do controle e consistência de qualquer processo são os dados de estabilidade coletados. É recomendável listar nas RPP os dados dos estudos de estabilidade concluídos e em andamento no período em revisão e quaisquer tendências nos resultados que não sejam condizentes com o estudo de longa duração, desvios ou alterações aparentes desde a última revisão.

Avaliar se os resultados dos estudos continuam demonstrando que o prazo de validade registrado é adequado para o produto em revisão.

Avaliar se os testes e métodos de análise utilizados no estudo são apropriados para demonstrar a estabilidade do produto.

Caso tenha ocorrido alguma alteração nas matérias-primas ou no processo, avaliar se foram realizados estudos para garantir que a estabilidade do produto não foi afetada.

X. Reclamações

Descrever sucintamente todas as reclamações referentes ao produto em avaliação recebidas, as investigações realizadas e as ações corretivas e preventivas realizadas, avaliando se estas foram suficientes e efetivas. É importante analisar a existência de tendências de acordo com o tipo e frequência de reclamações recebidas, comparando-as com o período anterior.

XI. Devoluções

Fazer uma avaliação do volume de produtos devolvidos no período avaliado e a causa destas devoluções. É recomendável incluir na RPP um resumo dos produtos devolvidos por problemas de qualidade, a investigação das causas dos desvios e das ações tomadas.



XII. Recolhimentos

Qualquer recolhimento de produto deve ser listado na RPP, sendo as razões para o recolhimento e as investigações e ações tomadas resumidas nesta seção.

XIII. Contratos de terceirização/ Acordos técnicos

Descrever os contratos de terceirização e acordos técnicos firmados entre as partes envolvidas na fabricação do produto em revisão. Avaliar se estes estão atualizados, refletem as atividades realizadas, as responsabilidades de cada parte e cumprem os requisitos de Boas Práticas de Fabricação.

XIV. Conclusões e Recomendações

É recomendável listar neste tópico todas as conclusões acerca do produto revisado. Descrever qualquer recomendação de mudança decorrente da revisão, bem como as responsabilidades e os prazos para as ações corretivas e/ou preventivas.

XV. Interpretação dos Resultados da RPP

Os dados podem ser essencialmente apresentados em tabelas ou gráficos, sendo uma combinação de ambos recomendável. Nos gráficos, qualquer tendência ou resultados com desvios pode ser facilmente apontado. Entretanto, estes não permitem comparar resultados individuais específicos e fazer comparações matemáticas posteriores. Alguns dados, por exemplo, resultados do tipo passa/não passa, não podem ser visualizados graficamente.

Além de gráficos e tabelas, também é de grande importância o resumo dos dados. Por exemplo, cálculos de média, desvio padrão e desvio padrão relativo são úteis para a maioria dos dados analíticos. Esses resultados geralmente ilustram problemas evidentes com o processo. O uso de análises estatísticas mais refinadas também pode ser útil para comparar várias populações de resultados ou lotes de um período de produção com outro. O uso de programas estatísticos pode ajudar na preparação dos dados.

A revisão de dados para uma RPP permite concluir que:

- não há anormalidades no conjunto de dados e confirmar que o processo permanece conforme validado;
- algumas ações devem ser consideradas, mas o processo está funcionando essencialmente como desenhado e validado;
- o processo não opera em um estado controlado e que a necessidade de suspender a produção deve ser considerada, e avaliar o impacto do problema no produto comercializado.



4.4. ITENS QUE DEVEM CONSTAR NA RPP DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS, CONFORME OS ARTIGOS 23 E 24 DA RESOLUÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO - RDC 69/2014.

As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem considerar todos os lotes fabricados e incluir no mínimo:

I - revisão dos controles em processos críticos realizados e dos resultados dos testes críticos do insumo farmacêutico;

II - revisão de todos os lotes que não se encontraram conforme a especificação;

III - revisão de todos os desvios críticos e não conformidades e as investigações relacionadas;

IV - revisão das mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;

V - revisão dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade;

VI - revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade;

VII - efetividade das ações corretivas; e

VIII - análise das tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido.

As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos que não forem realizadas anualmente devem ser justificadas.

Os dados da revisão da qualidade do produto devem ser avaliados e, se necessário, ações pertinentes devem ser tomadas e documentadas.

4.5. PROCEDIMENTO E METODOLOGIA PARA REALIZAÇÃO DE RPP

É recomendável que os procedimentos de elaboração da RPP contemplem os objetivos a serem alcançados, de forma a determinar e justificar os itens selecionados para revisão e a extensão da revisão.

Durante uma inspeção de BPF, não se espera que as empresas tenham somente pilhas de dados brutos, mas que sejam apresentados também os resultados das análises destes dados e a introdução de melhorias de processo adequadas.

É recomendável utilizar uma metodologia apropriada para se realizar uma RPP de forma eficiente, no prazo determinado e com efetividade, envolvendo os seguintes aspectos:

1. Responsável pela RPP

Nenhum sistema de RPP pode ser verdadeiramente eficiente se não houver um responsável por coordenar as atividades. Obviamente, uma equipe de pessoas deve participar e dividir as responsabilidades da RPP. Entretanto, um responsável é necessário para assegurar que os membros da equipe participem, contribuam e completem suas tarefas no prazo determinado. Essa pessoa designada não precisa desempenhar esse papel o tempo todo, mas sim, quando necessário, de forma a garantir que o processo se conclua de forma satisfatória.

Quando há atividades desenvolvidas sob contrato de terceirização, a responsabilidade pela RPP é do detentor do registro. Entretanto, é recomendável que essa atividade seja realizada em conjunto por todas as partes envolvidas na fabricação



do medicamento em revisão. O contrato deve estabelecer claramente, para cada aspecto da revisão, as responsabilidades de cada empresa envolvida e o procedimento para analisar os dados e elaborar o relatório final da RPP. O detentor do registro deve coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pelas empresas contratadas.

O responsável técnico pelo produto deve revisar todos os relatórios.

II. Equipe do RPP

É recomendável que a Equipe do RPP tenha representantes de todos os departamentos que contribuam com dados ou revisões até o relatório de RPP final, geralmente, membros do Controle de Qualidade, Garantia da Qualidade, Produção, Estabilidade, Distribuição, Engenharia e outros grupos. O Responsável pelo RPP poderá coordenar as atividades da equipe de modo a garantir que cada membro esteja ciente de suas tarefas e que os recursos necessários estejam disponíveis para o cumprimento da atividade.

III. Procedimento de RPP

Um Procedimento Operacional Padrão (POP) detalhado deve guiar todo o processo de RPP. Esse POP deve especificar: as responsabilidades durante o processo (coleta, análise de dados e aprovação); a periodicidade de avaliação; os objetivos; a lista de produtos; os documentos que serão avaliados (fórmulas mestras, instruções de fabricação/ordem de produção e embalagem, especificações etc.); a formatação do documento final e sua construção; o processo de revisão e aprovação; arquivamento; ações a serem tomadas quando dúvidas surgirem e fechamento da RPP.

IV. Cronograma de realização da RPP

É importante estabelecer um cronograma ou plano de trabalho para a RPP. É recomendável que esse cronograma inclua quais RPP devem ser concluídas, suas linhas do tempo, e quando cada seção principal do RPP deve ser submetida para o coordenador da equipe de RPP. O cronograma pode ser disponibilizado a todos os membros da equipe de forma que possam priorizar a conclusão de suas tarefas em tempo real.

V. Reuniões de RPP

O processo de RPP pode ser mais bem-sucedido se a equipe se reunir regularmente. Essas reuniões auxiliam na garantia do cumprimento dos objetivos e evitam que ocorram imprevistos.

VI. Comprometimento da Gerência

Talvez o elemento mais importante em um processo satisfatório de RPP seja o comprometimento gerencial. A Gerência tem a responsabilidade de garantir o completo entendimento dos benefícios das revisões e os recursos necessários ao processo.



VII. Responsáveis pelas Aprovações

As RPP devem ser revisadas e aprovadas pelos setores apropriados. O Responsável Técnico e o responsável pela garantia da qualidade devem revisar e aprovar o documento. Geralmente, representantes da Produção, Controle de Qualidade e Garantia da Qualidade também aprovam a RPP. Pode ser desejável que outros setores, como Validação ou Assuntos Regulatórios, tenham autoridade para aprovar a RPP, dependendo do seu conteúdo ou recomendações.

O procedimento de elaboração da RPP deve descrever o processo de aprovação e os seus responsáveis.

4.6. EXPECTATIVAS PARA OS PROGRAMAS DE REVISÕES PERIÓDICAS DE PRODUTOS

As atuais expectativas dos programas de RPP:

- o procedimento que descreve a elaboração das RPP deve ser detalhado e específico;
- falhas em seguir o procedimento resultarão em questionamentos;
- todos os elementos requeridos e “esperados” na RPP devem ser incluídos, de acordo com o exposto anteriormente;
- identificar e implementar ações corretivas, preventivas e de melhoria de forma consistente, sinalizando que o processo está sendo conduzido de forma adequada;
- envolvimento da gerência no processo.

4.7. EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE

I. Determinação da necessidade de alterações nas especificações de produto:

Durante a revisão dos dados do produto por um período extenso de tempo, pode tornar-se evidente a necessidade de alteração de suas especificações.

Por exemplo, se a revisão demonstrar que muitos lotes de um determinado comprimido não atendem às especificações de umidade, isso poderia indicar que a alteração é plausível. Certamente, qualquer alteração de especificação deve ser revisada em relação aos requerimentos de qualidade do produto e requerimentos regulatórios. Entretanto, se tal aumento de umidade não comprometer a qualidade do produto (cientificamente comprovado por meio de dados), a proposta de alteração pode ser justificada.

II. Determinação da necessidade de alterações nos processos de fabricação ou controle:

Similarmente, a revisão de dados de um lote por um período extenso de tempo pode indicar se há necessidade de alguma alteração no processo de fabricação ou controle. Por exemplo, se alguns desvios de processo ocorreram durante o ano porque



o operador determinou incorretamente a temperatura de resfriamento da formulação, pode ser necessária uma alteração no procedimento, incluindo-se dupla verificação ou uma alteração nos instrumentos de controle. Idealmente, essas ações devem ser identificadas e implementadas durante a investigação dos desvios de temperatura. Entretanto, a revisão pode indicar uma tendência nos resultados, levando a uma ação preventiva, mesmo quando desvios ainda não tenham sido observados.

III. Determinação da necessidade de revalidação:

Um dos maiores benefícios das revisões é a indicação da necessidade de revalidação antes do prazo já estabelecido para essa ação. Se os dados indicarem que o processo ou produto não é mais capaz de atingir os resultados requeridos consistentemente, ou se tendências não esperadas estiverem evidentes nos dados, a necessidade de revalidação imediata deve ser apontada. Por exemplo, se a revisão revelar que sete entre trinta e quatro lotes de um produto em forma de pó solúvel em água tenham sido rejeitados devido à baixa potência, a revalidação imediata pode ser necessária, sem que, necessariamente, se espere a data prevista inicialmente para tal revalidação.

Novamente, um sistema eficiente de investigação de falhas deveria ter resultado na mesma recomendação, anteriormente à sétima falha. Entretanto, analisando-se os dados com atenção maior no momento da revisão periódica desse produto, pode-se chegar a uma conclusão mais sólida em relação à necessidade de revalidação do que investigando falhas que ocorrem vez ou outra.

IV. Notificação do status dos processos e produtos à gerência da empresa:

A esfera gerencial de uma empresa possui a responsabilidade de assegurar que os produtos possuem qualidade, segurança e eficácia. A revisão periódica de produtos funciona como ferramenta de comunicação, que resume o estado atual de cada produto e evidencia qualquer ponto que necessite correção, fornecendo para a gerência da empresa uma visão dos dados relevantes de forma condensada.

Os relatórios de revisão periódica de produtos devem ser revisados e aprovados por membros da gerência, com o objetivo de fornecer uma oportunidade de se avaliar se o produto ou processo está sob controle.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando utilizadas como complemento de outros componentes do Sistema de Qualidade, as RPP podem auxiliar na garantia de que os medicamentos sejam seguros, eficazes e de qualidade e que os processos operam com o controle exigido pelos regulamentos de BPF.

O fabricante e o detentor de registro, quando diferentes, devem elaborar um acordo técnico que defina suas respectivas responsabilidades nesse processo de revisão.



As revisões podem auxiliar no cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação e também fornecer meios efetivos para a avaliação e a implementação de melhorias nos processos e produtos.

Este guia substitui o documento: “Guias relacionados à Garantia da Qualidade – Revisão Periódica de Produto”, publicado em 2012.

6. GLOSSÁRIO

Produto: para fins desse Guia pode ser entendido como medicamento ou insumo farmacêutico ativo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Guias relacionados à Garantia da Qualidade – Revisão Periódica de Produto, publicado em 2012.

Resolução RDC 17/2010

Resolução RDC 69/2014