

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

MINUTA

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Aprova o Roteiro de Inspeção em centros de equivalência farmacêutica.

A DIRETORIA COLEGIADA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 187, inciso VII e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XXX de 202X, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o roteiro de inspeção em centros de equivalência farmacêutica de medicamentos, constante do ANEXO desta Instrução Normativa, nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 621, de 9 de março de 2022, que dispõe sobre as petições de solicitação de habilitação, renovação de habilitação, modificações pós-habilitação, terceirização de ensaio, suspensões e cancelamentos de Centros de Equivalência Farmacêutica, ou outra que vier a lhe substituir.

Art. 2º Para fins desta Instrução Normativa, aplicam-se as seguintes definições:

I - crítico: item que atende as recomendações de boas práticas, que pode influir em grau crítico na qualidade ou segurança dos ensaios e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos;

II - maior: item que atende as recomendações de boas práticas, que pode influir em grau menos crítico na qualidade ou segurança dos ensaios e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos;

III - menor: item que atende as recomendações de boas práticas, que pode influir em grau não crítico na qualidade ou segurança dos ensaios e na segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos; e

IV - informativo (INF): item que apresenta uma informação descritiva, que não afeta a qualidade e a segurança dos ensaios e a segurança dos trabalhadores em sua interação com os produtos e processos durante a realização dos estudos.

Art. 3º O procedimento administrativo referente ao roteiro de inspeção em centros de equivalência farmacêutica deve observar os critérios estabelecidos para a classificação dos itens do roteiro dispostos no art. 2º.

§ 1º O critério estabelecido para a classificação dos itens do roteiro de inspeção está baseado no risco potencial inerente de cada item em relação à qualidade e segurança do ensaio e segurança do trabalhador em sua interação com as atividades realizadas, a fim de garantir a confiabilidade dos resultados obtidos.

§ 2º Os itens do roteiro de inspeção podem ser respondidos por sim ou não, ou sob forma descritiva, quando apropriado.

§ 3º O item do roteiro de Inspeção considerado maior quando não cumprido em uma inspeção será classificado como crítico nas inspeções seguintes.

§ 4º O item do roteiro de inspeção considerado menor quando não cumprido em uma inspeção será classificado como maior nas inspeções seguintes.

Art 4º Esta Instrução Normativa entra em vigor em XX de XXXXX de 2024.

DIRETOR PRESIDENTE



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Agostinho Freitas Fernandes, Coordenador(a) de Equivalência Terapêutica**, em 23/04/2024, às 19:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Nelio Cezar de Aquino, Gerente-Geral de Medicamentos**, em 23/04/2024, às 20:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2922253** e o código CRC **CFD12DBC**.

ANEXO - Roteiro de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica

1. FÍSICO-QUÍMICO

1.1. INSTALAÇÕES - CONDIÇÕES GERAIS

Nº	Classificação	Itens
1.1.1	Menor	Os arredores dos edifícios estão limpos?
1.1.2	Menor	Quanto ao aspecto externo do (s) edifício (s) apresenta (m) boa conservação (isento de rachaduras, infiltrações, etc.)?
1.1.3	Maior	Os pisos, paredes e tetos são apropriados às atividades desenvolvidas na área?
1.1.4	Maior	As instalações são construídas de forma a permitir a proteção contra a entrada de insetos e outros animais?
1.1.5	Maior	A iluminação é apropriada?
1.1.6	Maior	A área física do laboratório, considerando seu escopo, é adequada?
1.1.7	Maior	O laboratório possui área independente das outras unidades operacionais, tais como: sala de aula, produção e controle de qualidade de medicamentos
1.1.8	Maior	O ambiente é climatizado?
1.1.9	Maior	Possui área exclusiva para análise de material biológico?

1.1.10	Maior	A sala estéril é adequada?
1.1.11	Maior	O acesso é restrito aos funcionários?

1.2. INSTALAÇÕES AUXILIARES

Nº	Classificação	Itens
1.2.1	Maior	Existem áreas específicas para lavagem, esterilização e preparação dos materiais?
1.2.2	Maior	Existe sala separada para autoclavação?
1.2.3	Maior	Existem áreas específicas para o armazenamento da documentação dos estudos?
1.2.4	Maior	Existe gerador de energia elétrica ou <i>nobreak</i> para os casos de emergência?
1.2.5	Maior	Os vestiários, lavatórios, sanitários e áreas de convivência são separados das áreas onde se realizam as análises?
1.2.6	Maior	As instalações são mantidas em bom estado de organização, conservação, higiene e limpeza?
1.2.7	Menor	O laboratório dispõe de equipamentos de segurança situados e mantidos apropriadamente?
1.2.8	Crítico	O laboratório conta com instalações localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às atividades executadas, à proteção à saúde humana, animal e ao meio ambiente?
1.2.9	Maior	As áreas dos laboratórios físico-químicos são adequadas para equipamentos sensíveis (ex. CG, HPLC)?
1.2.10	Crítico	Há controle do acesso às áreas restritas?
1.2.11	Menor	As áreas dos laboratórios são identificadas de acordo com suas funções?
1.2.12	Crítico	As condições ambientais são monitoradas, controladas e documentadas de modo que não invalidem os resultados nem afetem negativamente a qualidade das medições?
1.2.13	Crítico	São tomadas as precauções especiais para manejar, pesar e manipular substâncias altamente tóxicas, incluindo substâncias genotóxicas, existindo uma unidade separada e dedicada ou equipamento (ex.: isolador, mesa de trabalho com fluxo laminar) e procedimentos para evitar a exposição e a contaminação?
1.2.14	Maior	Caso o laboratório realize ensaios biológicos <i>in vivo</i> , as instalações destinadas aos animais encontram-se isoladas das outras áreas, com uma entrada independente e um sistema de ar-condicionado separado, seguindo guias e regulações pertinentes?
1.2.15	Menor	Existem procedimentos para a eliminação segura dos distintos tipos de resíduos, incluindo os descartes tóxicos (químicos e biológicos), reagentes, amostras, solventes e filtros de ar?

1.3. AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE OPERACIONAL

Nº	Classificação	Itens
1.3.1	Maior	A quantidade de pessoal é adequada?
1.3.2	Maior	Possui cronograma de capacitação e treinamento de pessoal?
1.3.3	Maior	A empresa apresenta organograma?
1.3.4	Maior	O organograma contempla, quando pertinente, o centro de equivalência farmacêutica como uma unidade operacional independente do controle de qualidade?

1.3.5	Menor	O pessoal em treinamento é supervisionado apropriadamente?
1.3.6	Menor	O laboratório mantém uma lista atualizada de reconhecimento de assinaturas e rubricas de todo pessoal relacionado com a análise?

1.4. ORGANIZAÇÃO DO AMBIENTE DE TRABALHO

Nº	Classificação	Itens
1.4.1	Menor	O posicionamento das bancadas, com relação aos armários e equipamentos, é operacional?
1.4.2	Menor	A área de circulação dos técnicos é boa?
1.4.3	Menor	Existe local para colocar reagentes de uso imediato?
1.4.4	Menor	Existe local para colocar vidraria de uso imediato?
1.4.5	Menor	O acesso à corrente elétrica é facilitado?
1.4.6	Menor	Existe especificação do tipo de corrente elétrica?
1.4.7	Maior	Existe controle de temperatura ambiental?
1.4.8	Maior	Fazem controle de uso dos equipamentos por meio de <i>logbook</i> tipo livro ata ou por sistema informatizado validado?

1.5. MATERIAIS DE LABORATÓRIO

Nº	Classificação	Itens
1.5.1	Menor	As ponteiros são descartáveis?
1.5.2	Menor	As membranas são descartáveis?
1.5.3	Maior	Os reagentes estão armazenados adequadamente?
1.5.4	Maior	Os reagentes apresentam data de validade?
1.5.5	Maior	Os reagentes estão dentro do prazo de validade?
1.5.6	Maior	Os reagentes e as soluções estão rotulados adequadamente? (nome químico, indicativo de procedência, data de fabricação, data de validade, concentração, fator de padronização, assinatura da pessoa que preparou).
1.5.7	Maior	Existem áreas separadas para a armazenagem de substâncias inflamáveis, auto-inflamáveis, fumegante, bases e ácidos concentrados, amins voláteis, reagentes tóxicos e inflamáveis e outros (como ácido clorídrico, ácido nítrico, amoníaco e bromo) e procedimentos apropriados de biossegurança?
1.5.8	Maior	Os reagentes sujeitos a controle especial (venenos ou substâncias narcóticas e psicotrópicas) são mantidos separadamente de outros reagentes em armários fechados com chave?
1.5.9	Maior	Realizam o controle químico e microbiológico da água?
1.5.10	Maior	Há ficha de controle de estocagem?
1.5.11	Maior	As substâncias químicas de referência estão armazenadas adequadamente?
1.5.12	Maior	As substâncias químicas de referência apresentam data de validade?
1.5.13	Maior	As substâncias químicas de referência estão dentro do prazo de validade?
1.5.14	Menor	As vidrarias são classe "A"?

1.5.15	Maior	As vidrarias classe "A" são calibradas?
--------	-------	---

1.6. ENSAIOS		
Nº	Classificação	Itens
1.6.1	Crítico	O laboratório adota medidas para garantir a rastreabilidade completa da amostra?
1.6.2	Maior	O laboratório adota medidas (internas ou externas) para monitorar e assegurar a validade das análises realizadas?
1.6.3	Maior	É elaborado um laudo de análise conclusivo para cada lote de substância ou produto testado contendo todas as informações necessárias?
1.6.4	Maior	São aprovados e documentados quaisquer desvios de procedimento de ensaio?
1.6.5	Maior	Os resultados duvidosos são investigados?
1.6.6	Maior	Quando obtidos resultados duvidosos, é realizada revisão dos procedimentos analíticos empregados pelo analista técnico antes de autorizar uma reanálise?
1.6.7	Crítico	Resultados analíticos somente são descartados quando é detectado inequivocamente erro que comprometa a validade do resultado?
1.6.8	Maior	O laboratório dispõe de procedimento para realizar investigação de um resultado fora das especificações?
1.6.9	Maior	O procedimento indica o número de reanálises permitidas?
1.6.10	Maior	São registradas todas as investigações e respectivas conclusões?
1.6.11	Crítico	O centro possui procedimentos adequados para o cumprimento do disposto na RDC 31/2010 e as que vieram a substituir?
1.6.12	Crítico	O centro possui procedimentos adequados para o cumprimento do disposto na RDC 166/2017 e as que vieram a substituir?

1.7. CADEIAS DE CUSTÓDIA		
Nº	Classificação	Itens
1.7.1	Maior	Há cadeia de custódia para as substâncias químicas de referência?
1.7.2	Maior	A cadeia discrimina, no mínimo: identificação da substância química, data de aquisição, quantidade adquirida, data de retirada, quantidade retirada e finalidade da retirada, quantidade restante e assinatura do responsável pela retirada?
1.7.3	Maior	Há cadeia de custódia para o medicamento teste e para o medicamento referência?
1.7.4	Maior	A cadeia discrimina, no mínimo: identificação do medicamento, data de aquisição, número da nota fiscal, procedência, quantidade adquirida, data, quantidade e finalidade da retirada, quantidade restante e assinatura do responsável pela retirada?

1.8. SISTEMA DE ÁGUA		
Nº	Classificação	Itens
1.8.1	INF	Quais os equipamentos utilizados para a purificação da água?
1.8.2	INF	Existe depósito para o armazenamento de água purificada?
1.8.3	INF	Caso exista, por quanto tempo a água permanece armazenada?

1.8.4	Maior	A água utilizada sofre controle de qualidade?
1.8.5	INF	Com que frequência?
1.8.6	Maior	Existe registro para o controle de qualidade da água?
1.8.7	Menor	Existe procedimento para a manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos de purificação da água?
1.8.8	Maior	Existe registro para a manutenção do sistema de tratamento de água?

1.9. CALIBRAÇÕES

Nº	Classificação	Itens
1.9.1	Menor	Os equipamentos, instrumentos e outros dispositivos que requeiram calibração são identificados de forma visível (etiqueta, código e outros meios) contendo o status de sua calibração e a data em que devem ser recalibrados?
1.9.2	Maior	Existe um cronograma contendo as datas em que se deve realizar a verificação / calibração dos equipamentos e instrumentos?
1.9.3	Menor	Os registros de verificação de equipamentos estão disponíveis e atualizados?
1.9.4	Menor	O laboratório dispõe de instruções atualizadas sobre a utilização, manutenção, verificação e calibração dos equipamentos, instrumentos e dispositivos (incluindo qualquer manual pertinente do fabricante)? Essas instruções estão acessíveis para o uso por pessoal apropriado do laboratório?
1.9.5	Menor	Foram incluídos nos procedimentos as instruções para o manejo seguro, transporte e armazenamento dos equipamentos de medição?
1.9.6	Maior	Os equipamentos reinstalados são requalificados?
1.9.7	Menor	São mantidos registros relativos a cada componente do equipamento e do seu software que sejam críticos para as análises realizadas?
1.9.8	Maior	Os instrumentos, equipamentos e outros dispositivos de medição com defeito ou que forneçam resultados suspeitos são identificados de forma a evitar seu uso não intencional?
1.9.9	Maior	São respeitados os requerimentos mínimos e a frequência de calibração, verificação, monitoramento e manutenção de acordo com o estipulado pelo fabricante ou de acordo com outra referência aceita pela Anvisa?

1.10. BIOSSEGURANÇA

Nº	Classificação	Itens
1.10.1	Menor	Existe comissão de biossegurança?
1.10.2	Menor	Existe programa de vacinação dos funcionários atualizado?
1.10.3	Menor	Existe programa de tratamento de descartes?
1.10.4	Maior	O lixo para descarte final é autoclavado e/ou bem acondicionado?
1.10.5	Menor	Cuidados são tomados para o acondicionamento e descarte final do lixo químico?
1.10.6	Menor	Cuidados são tomados para o acondicionamento e descarte final do lixo não contaminado?
1.10.7	Menor	São usados recipientes adequados para o descarte de vidrarias quebradas e materiais perfurocortantes?
1.10.8	Menor	Caixas com material de contenção, para atendimento a acidentes com material biológico ou químico, são disponibilizadas?
1.10.9	Maior	Utilizam cabine de segurança biológica?

1.10.10	Maior	Utilizam cabine de segura química?
1.10.11	Maior	A cabine de segurança biológica é regularmente testada?
1.10.12	Maior	A cabine de segurança química é regularmente testada?
1.10.13	Maior	Existe chuveiro de emergência?
1.10.14	Maior	Existe lava olhos?
1.10.15	Maior	Existem extintores de incêndio e hidrantes?
1.10.16	Maior	Existem exaustores ou circuladores de ar?
1.10.17	Menor	É feita a prevenção de acidentes?
1.10.18	Menor	É feita a notificação de acidentes?
1.10.19	Menor	Existe sinalização educativa para prevenir o risco de acidentes?
1.10.20	Menor	Existem informações sobre como agir em caso de emergência, tais como: telefone de hospitais, prontos-socorros e bombeiros?
1.10.21	Menor	Os cilindros de gás estão estocados externamente?
1.10.22	Menor	Os funcionários utilizam jalecos longos com mangas compridas?
1.10.23	Menor	Os funcionários utilizam luvas e estas estão disponíveis?
1.10.24	Menor	Os funcionários utilizam óculos e estes estão disponíveis?
1.10.25	Menor	Os funcionários utilizam máscaras e estas estão disponíveis?
1.10.26	Menor	Os funcionários utilizam sapatos fechados ou sapatilhas de proteção?

1.11. GESTÃO DA QUALIDADE

Nº	Classificação	Itens
1.11.1	Maior	Existe Sistema da Qualidade, com pessoal designado que assegure que as responsabilidades estão sendo desempenhadas de acordo com os princípios das normas técnicas existentes (BPL, ISO e OECD)?
1.11.2	Maior	O Programa da Qualidade é divulgado a todos os funcionários?
1.11.3	Maior	O laboratório possui um gerente da qualidade?
1.11.4	INF	O gerente da qualidade possui outras atribuições na rotina do laboratório?
1.11.5	Maior	A gerência da qualidade costuma fazer auditoria interna?
1.11.6	Maior	A periodicidade da auditoria interna é no mínimo anual?
1.11.7	Maior	Existem registros das auditorias internas?
1.11.8	Crítico	O responsável técnico possui qualificação e experiência com relação às atividades a que se propõe?
1.11.9	Maior	Existe programa de capacitação dos funcionários do laboratório?
1.11.10	Maior	Existem registros dos treinamentos e capacitação de cada funcionário?
1.11.11	Maior	A equipe é treinada e orientada de modo a garantir a correta e completa execução dos processos e procedimentos definidos?

1.11.12	Maior	Os novos procedimentos laboratoriais somente são implementados após completa avaliação e aprovação pela Garantia da Qualidade?
1.11.13	Maior	O laboratório possui organograma?
1.11.14	Crítico	Possui Procedimentos Operacionais Padrão (POP)?
1.11.15	Maior	Os POPs são apropriados e utilizados pelos diversos setores?
1.11.16	Maior	O Laboratório possui registros de atividades que possam impactar o resultado do estudo?
1.11.17	Maior	Existe Manual da Qualidade?
1.11.18	Menor	O Manual da Qualidade é de fácil acesso ao corpo técnico do laboratório?
1.11.19	Maior	O Manual da Qualidade contempla descrição de cargos e competências bem como as capacitações necessárias para exercerem as suas atribuições?
1.11.20	Menor	O laboratório participa de ensaios de proficiência? De quais entidades?
1.11.21	INF	Existe previsão do envolvimento do laboratório para outras funções regulatórias e supervisão regulatória?

1.12. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO

Nº	Classificação	Itens
1.12.1	Maior	Os POPs são acessíveis aos funcionários?
1.12.2	Maior	Existe POP para aquisição e guarda dos medicamentos para teste e os de referência?
1.12.3	Maior	Existe POP para confecção, armazenamento e recuperação de registros?
1.12.4	Maior	Existe POP para controle da qualidade da água?
1.12.5	Maior	Existe POP para uso e controle de todos os equipamentos da etapa biológica?
1.12.6	Maior	Existe POP para uso e controle de todos os equipamentos da etapa físico-química?
1.12.7	Maior	Existe POP para descarte de material químico e biológico?
1.12.8	Maior	Existe POP para ensaios biológicos e o tratamento de dados?
1.12.9	Maior	Existe POP para ensaios físico-químicos e o tratamento de dados?
1.12.10	Maior	Existe POP para lavagem de material de laboratório?
1.12.11	Maior	Existe POP para limpeza da área física?
1.12.12	Maior	Existe POP para limpeza dos equipamentos?
1.12.13	Maior	Existe POP para manutenção dos equipamentos?
1.12.14	Maior	Existe POP para preparo e esterilização de meio de cultura?
1.12.15	Maior	Existe POP para preparo, rotulagem e estocagem de soluções?
1.12.16	Maior	Existe POP para validação do método analítico?
1.12.17	Maior	Existe POP para verificação da performance das colunas analíticas?
1.12.18	Maior	Existe POP para verificação da performance das pipetas manuais?
1.12.19	Maior	Existe POP para verificação da performance das pipetas volumétricas?

1.12.20	Maior	Existe POP para verificação da performance dos balões volumétricos?
1.12.21	Crítico	Existe POP adequado para o cumprimento do disposto na RDC 634/2022 e as que vierem a substituir?

1.13. DOCUMENTAÇÃO

Nº	Classificação	Itens
1.13.1	INF	Quais os meios de arquivamento para os cromatogramas dos estudos e demais documentos?
1.13.2	Menor	O acesso à documentação dos estudos é facilitado?
1.13.3	Crítico	A documentação dos estudos é arquivada pelo período mínimo de 5 anos?
1.13.4	Menor	O laboratório estabelece e mantém procedimentos para identificar, indexar, acessar, arquivar, manter e descartar os registros técnicos e de gestão?
1.13.5	Crítico	Todos os registros são legíveis, indelévels, armazenados e preservados de forma a garantir sua recuperação, rastreabilidade e disponibilidade?
1.13.6	Menor	O prazo para retenção dos registros está estabelecido em documento interno do laboratório e é respeitado?
1.13.7	Crítico	São conservados como registros todas as observações originais, cálculos e dados derivados, registros de calibração, validação, verificação e resultados finais, por um período de tempo estabelecido em procedimentos internos?
1.13.8	Crítico	Os registros analíticos incluem informações que permitam rastrear inequivocamente os dados brutos pertinentes (ex.: cromatogramas e espectros)?
1.13.9	Maior	Os registros incluem a identificação do pessoal que participa no processo de preparação e análises das amostras?
1.13.10	Maior	Os registros de cada análise contêm informações adequadas e suficientes para estabelecer uma linha de auditoria, possibilitar avaliações técnicas e garantir sua reprodutibilidade?
1.13.11	Maior	Os cálculos e as transferências de dados são submetidos a verificações sistemáticas e os respectivos registros mantidos?
1.13.12	Crítico	Os registros de cada ensaio contêm informação suficiente para permitir que os resultados possam ser recalculados, caso seja necessário?
1.13.13	Maior	A correção de erros em documentos físicos ou eletrônicos é realizada de forma a manter a legibilidade/rastreabilidade da informação original?
1.13.14	Maior	O motivo da correção está apresentado no registro de análise?
1.13.15	Menor	A correção é datada e assinada com as iniciais da pessoa que efetuou a correção?
1.13.16	Maior	As condições sob as quais todos os registros são armazenados garantem sua proteção, guarda, recuperação, integridade e confidencialidade?
1.13.17	Maior	No caso que se emprega assinatura e armazenamento eletrônicos, contam com acesso restrito e em conformidade com os requisitos para os registros eletrônicos?

2. MICROBIOLÓGICO

2.1. ÁREA FÍSICA E CAPACIDADE OPERACIONAL

Nº	Classificação	Itens
2.1.1	Crítico	O acesso ao laboratório de microbiologia é restrito?
2.1.2	Crítico	O laboratório possui áreas adequadas para atividades críticas (ex. recepção e armazenamento de amostras, preparação de amostras, ensaios incluindo área

		de incubação, micro-organismos de referência, equipamentos para o preparo e esterilização de meios, para os ensaios de esterilidade, a descontaminação e área para limpeza - sanitização de meios depois da incubação)?
2.1.3	Maior	O laboratório possui área independente de outras unidades operacionais, tais como: laboratório físico-químico, sala de aula, produção e controle de qualidade de medicamentos?
2.1.4	Maior	Há EPI's disponíveis na entrada do laboratório?
2.1.5	Maior	Há um coordenador exclusivo para o laboratório de microbiologia?
2.1.6	Maior	Os funcionários são exclusivos do laboratório de microbiologia?
2.1.7	Maior	A quantidade de funcionários é suficiente para as atividades realizadas no laboratório de microbiologia?
2.1.8	Maior	Os funcionários do laboratório de microbiologia estão capacitados para as atividades desenvolvidas no laboratório?

2.2. REAGENTES

Nº	Classificação	Itens
2.2.1	Maior	Existe meio de cultura para contagem microbiana de bactérias tais como Ágar Casoy/TSA/Caseína-soja?
2.2.2	Maior	Existe meio de cultura para contagem microbiana de fungos e/ou leveduras tal como Ágar Sabourand?
2.2.3	Maior	Existe meio de cultura para contagem microbiana da água tais como Ágar APC, Plate Counter Agar ou equivalente?
2.2.4	Maior	Existem meios de cultura adequados para a comprovação da espécie por testes de confirmação (pesquisa de micro-organismos patogênicos)? <ol style="list-style-type: none"> 1. Bactérias gram-negativas bile tolerantes 2. <i>Escherichia coli</i> 3. <i>Salmonella</i> 4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 5. <i>Staphylococcus aureus</i> 6. <i>Clostridium</i> (7) <i>Candida albicans</i>
2.2.5	Maior	Existe monitoramento de temperatura e umidade no local de armazenamento dos reagentes, incluindo meios de cultura?
2.2.6	Menor	Existe micro-ondas?
2.2.7	Maior	Existe balança para pesagem dos reagentes? É analítica ou semi-analítica?
2.2.8	INF	A balança é compartilhada com outros laboratórios?
2.2.9	Maior	A balança está calibrada?

2.3. MONITORAMENTO MICROBIOLÓGICO DA QUALIDADE DA ÁGUA (QUANDO REALIZADO PELO CENTRO)

Nº	Classificação	Itens
2.3.1	Maior	Há registro do monitoramento da qualidade de água, quando aplicável?
2.3.2	Maior	O monitoramento da qualidade de água é realizado mensalmente?
2.3.3	Menor	É realizado a neutralização do cloro da água potável antes de proceder a análise?

2.3.4	Maior	Caso a amostra não seja analisada imediatamente após a coleta, são tomadas medidas para garantir a conservação da amostra em condições especiais?
2.3.5	Menor	Os registros contêm, no mínimo, as seguintes informações: o(s) parâmetro(s) medido(s), a data da medição, o valor obtido, a faixa de aceitação e o responsável pela leitura
2.3.6	Maior	Para a água purificada/ultrapurificada, é realizada a contagem total de bactérias? Qual o método utilizado?
2.3.7	Maior	Para a água purificada, é avaliada a ausência de <i>Pseudomonas</i> spp. e outros patogênicos? Qual o método utilizado?
2.3.8	Menor	Há definição dos limites de alerta e de ação?

2.4. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Nº	Classificação	Itens
2.4.1	Maior	Os materiais estéreis são diferenciados dos materiais não estéreis utilizando fita indicadora ou material equivalente?
2.4.2	Maior	Existem autoclaves distintas para materiais contaminados e materiais limpos? Caso exista apenas uma autoclave, existe validação de limpeza neste equipamento?
2.4.3	Maior	As autoclaves estavam qualificadas? A qualificação contempla ciclos cheios e ciclos vazios?
2.4.4	Maior	A calibração dos termômetros ou termopares são rastreáveis aos padrões de calibração RBC?
2.4.5	Maior	O manômetro é calibrado na RBC?
2.4.6	Maior	Possui registro da temperatura (quando aplicável), pressão, tipo de carga, tempo de autoclavação, responsável e a data em cada ciclo de autoclavação?
2.4.7	Maior	Existe registro de monitoramento biológico das autoclaves?
2.4.8	INF	Qual o tipo de micro-organismo do bioindicador utilizado?
2.4.9	Maior	Existe certificado para o bioindicador utilizado?
2.4.10	Maior	Possui estufa, banho-maria ou outro equipamento de incubação qualificados na faixa de temperatura de incubação do bioindicador indicado conforme certificado do mesmo?
2.4.11	Maior	Existem certificados para as cepas microbianas?
2.4.12	Menor	O número de passagem é descrito no certificado das cepas microbianas?
2.4.13	Maior	Possui balança?
2.4.14	INF	A balança é semi-analítica ou analítica?
2.4.15	Maior	A balança é calibrada pela RBC?
2.4.16	Maior	Existe procedimento para verificação periódica da balança?
2.4.17	Maior	Utilizam-se pesos padrões calibrados? São rastreáveis pela RBC?
2.4.18	Maior	Possui banho-maria ou estufa ou equipamento equivalente para manutenção do meio de cultura fundido?
2.4.19	INF	A temperatura para manutenção do meio de cultura estéril fundido está entre 46-48°C?
2.4.20	Maior	Durante o ensaio de contagem microbiana para produtos não estéreis existe o registro desta temperatura conforme item anterior?
2.4.21	Menor	Possui contador de colônia?
2.4.22	INF	A temperatura para incubação bacteriana está entre 30-35°C?

2.4.23	INF	A temperatura de incubação fúngica está entre 20-25°C?
2.4.24	Maior	As estufas estão qualificadas termicamente (teste de distribuição de calor) na temperatura de trabalho? A qualificação teve duração de no mínimo 24 horas?
2.4.25	Maior	É realizada a verificação periódica da temperatura de incubação?
2.4.26	Maior	Possui registro de controle de temperatura, número do estudo, tempo de início e fim da incubação e responsável?
2.4.27	Maior	Possui sistemas de refrigeração (geladeira, freezer ou congelador)?
2.4.28	Maior	É realizada a verificação periódica da temperatura destes sistemas, utilizando termômetro de trabalho rastreável pela RBC, termohigrômetro ou termômetro digital/termopar incluindo sistema de registros com máxima e mínima?
2.4.29	Maior	Possui microscópio?
2.4.30	Maior	Possui micropipetas calibradas pela RBC?
2.4.31	Maior	Para as micropipetas são realizadas verificações da performance por medida da massa pelo volume com água?
2.4.32	Maior	Possui registro de verificação das micropipetas?
2.4.33	Maior	A verificação das micropipetas é feita, no mínimo, anualmente?
2.4.34	INF	Há critérios de aceitação? Qual a referência utilizada?
2.4.35	Maior	Possui termômetros calibrados pela RBC? Essa calibração é realizada no mínimo uma vez ao ano?
2.4.36	INF	Qual o sistema de purificação de água utilizado no laboratório?
2.4.37	Maior	Há programa de manutenção e limpeza desse sistema? Há registros?
2.4.38	INF	As placas de petri são descartáveis?
2.4.39	Maior	O material de embrulho dos materiais utilizados está de acordo?
2.4.40	Menor	Para a vedação de tubos há a utilização de “bonecas” ou tampas rosqueáveis?
2.4.41	Maior	Existe cabine biológica de fluxo laminar?
2.4.42	Maior	Existem materiais e equipamentos necessários aos tipos de testes que são realizados no laboratório de microbiologia?
2.4.43	Maior	São respeitados os requerimentos mínimos e a frequência de calibração, verificação, monitoramento e manutenção de acordo com o estipulado pelo fabricante ou de acordo com outra referência aceita pela Anvisa?

2.5. TESTE DE CONTAGEM DE MICRO-ORGANISMOS VIÁVEIS

Nº	Classificação	Itens
2.5.1	Maior	Existe cabine de fluxo laminar para execução do ensaio de contagem de micro-organismos viáveis?
2.5.2	Maior	O fluxo laminar está qualificado? A classificação está de acordo com a ISO 5?
2.5.3	INF	Existe carrinho para condução dos materiais? Este está em bom estado de conservação?
2.5.4	Maior	Utilizam EPI's para entrada nesta área?
2.5.5	Maior	Existe monitoramento ambiental para o fluxo laminar (bancada e ar) durante a execução do ensaio?
2.5.6	Menor	Existe monitoramento ambiental para o operador (mãos) durante a execução do ensaio?

2.5.7	Maior	Existe monitoramento ambiental para o ar da sala nos casos em que há sala exclusiva?
2.5.8	Maior	O período de incubação bacteriana estabelecido está de acordo com o disposto na Farmacopeia Brasileira ou outra reconhecida pela Anvisa?
2.5.9	Maior	O período de incubação fúngica estabelecido está de acordo com o disposto na Farmacopeia Brasileira ou outra reconhecida pela Anvisa?
2.5.10	INF	Qual o método utilizado para o monitoramento ambiental nos casos em que há sala exclusiva?
2.5.11	Maior	Nos cálculos para contagem de micro-organismos viáveis foi realizada a diluição da amostra conforme preparação de amostras da Farmacopeia Brasileira ou outra reconhecida pela Anvisa?
2.5.12	Maior	Nos cálculos para contagem de micro-organismos viáveis, considerou-se a diluição da amostra?
2.5.13	Maior	Existe lote interno para os meios de cultura utilizados no laboratório?
2.5.14	Maior	Há registros de preparação para esses lotes? Nos registros é possível rastrear data de preparo, tipo de meio, lote do fabricante, prazo de validade entre outros dados?
2.5.15	Maior	Realiza os testes de esterilidade e fertilidade para os meios de cultura utilizados no laboratório?
2.5.16	Crítico	Os limites de aceitação descritos no procedimento estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outra reconhecida pela Anvisa? Está de acordo com o tipo de forma farmacêutica?

2.6. PESQUISA DE MICRO-ORGANISMOS PATOGÊNICOS

Nº	Classificação	Itens
2.6.1	Maior	Caso não utilize meios de cultura, existe kits rápidos para identificação de patógenos? Qual o nome do fornecedor do kit?
2.6.2	Maior	Os meios de cultura seletivos foram testados quanto à sua capacidade nutritiva e seletiva conforme indicação descrita em códigos oficiais?
2.6.3	Maior	Este ensaio foi realizado simultaneamente ao método de contagem do número total de micro-organismos mesofílicos?
2.6.4	Maior	Existe no procedimento etapas de pré-enriquecimento para pesquisa de micro-organismos patogênicos?
2.6.5	Maior	Após o pré-enriquecimento, existe no procedimento a verificação da ausência/presença do micro-organismo alvo pesquisado?
2.6.6	Maior	A última fase para o ensaio de pesquisa de micro-organismos patogênicos inclui a comprovação da espécie por testes de confirmação, como os bioquímicos, sorológicos ou moleculares. O procedimento contempla esta fase?
2.6.7	INF	Existe alça de platina/alça descartável e bico de Bunsen?
2.6.8	INF	Quais as cepas existentes no laboratório?
2.6.9	Maior	Existe certificado para as cepas?
2.6.10	Crítico	Existem registros indicando o número máximo de repiques? O número máximo de repiques é 5?

2.7. ENDOTOXINA BACTERIANA (FORMAÇÃO EM GEL – ENSAIO LIMITE)

Nº	Classificação	Itens
2.7.1	Maior	O reagente LAL está armazenado corretamente, antes e após a reconstituição?
2.7.2	Maior	A endotoxina padrão (CSE, RSE ou equivalente) está armazenada corretamente, antes e após a reconstituição?

2.7.3	Maior	Existem certificados de autenticidade e procedência para os reagentes acima mencionados?
2.7.4	INF	Os certificados conferem com os lotes?
2.7.5	Maior	A data de validade após a reconstituição confere com o manual do fornecedor?
2.7.6	Maior	O teste está de acordo com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira ou outra reconhecida pela Anvisa?
2.7.7	Maior	As ponteiras, tubos e água apirogênica possuem certificado de apirogenicidade?
2.7.8	Maior	Os materiais de vidro, como tubos e pipetas, são despirogenizados no laboratório, quando aplicável?
2.7.9	Maior	A estufa de despirogenização está qualificada?
2.7.10	Menor	As ponteiras estão embaladas individualmente?
2.7.11	Maior	Possui qualificação da distribuição de calor?

2.8. DOSEAMENTO

Nº	Classificação	Itens
2.8.1	INF	Qual o método utilizado para o ensaio de doseamento? 2x2 ou 3x3 ou 3x1 ou 5x1? Qual a referência utilizada?
2.8.2	INF	Utilizam cilindros de inox, de porcelana, discos de papel ou perfurador? Estão em boas condições?
2.8.3	Maior	As cepas padrões utilizadas possuem certificados?
2.8.4	Maior	Os meios de cultura para serem distribuídos nas placas conseguem se manter em 46-48°C?
2.8.5	Maior	O limite de temperatura de incubação das placas para doseamento não deverá exceder $\pm 0,5$ °C da temperatura desejável, durante um período de 16 a 18 horas. Foi verificado e obedecido este parâmetro?
2.8.6	INF	A estufa de incubação para doseamento é dedicada ou não?
2.8.7	INF	Se a estufa de incubação não é dedicada para doseamento, qual outro procedimento é realizado nesta estufa?
2.8.8	Maior	A estufa está qualificada na faixa de temperatura requerida no estudo?
2.8.9	Maior	O paquímetro ou outro instrumento de medição está calibrado?
2.8.10	Maior	As planilhas de cálculos estão validadas? Estão bloqueadas para alteração? Possui responsável pela transcrição, responsável pela verificação e responsável pela aprovação?

3. CITOTÓXICO

Nº	Classificação	Itens
3.1	Maior	Possui um procedimento implementado e apropriado ao escopo de suas atividades?
3.2	Maior	Opera de modo a assegurar que as atividades sejam desempenhadas de acordo com as normas técnicas existentes?
3.3	Maior	Manipulam produtos em salas ou locais exclusivos para manipulação de citotóxicos ou a manipulação se dá em área que, apesar de não ser exclusiva, no momento da manipulação de citotóxicos está dedicada à realização desta atividade?

3.4	Maior	Há procedimento de limpeza adequado antes da utilização da área para outros fins?
3.5	Crítico	Todo material a ser utilizado na manipulação dos produtos citotóxicos é identificado para esta função?
3.6	Maior	Há capela de segurança biológica é classe II B2 e se encontra qualificada para a atividade a que se destina?
3.7	Maior	O analista possui treinamento para preparação e análise dos medicamentos citotóxicos?
3.8	Crítico	O descarte dos medicamentos citotóxicos é segregado dos demais produtos em coletor apropriado?
3.9	Maior	A área de lavagem é adequada para os resíduos de material citotóxico?
3.10	Maior	Existe paramentação e EPI's adequados (macacão de fibra impermeável à líquidos e pós com punhos elásticos, touca, máscara para pós e solventes orgânicos, óculos de proteção e luvas de látex)
3.11	Crítico	Toda a área de manipulação para citotóxicos possui condições de assepsia com o mínimo de risco de contaminação e segurança para o manipulador?
3.12	Crítico	Toda a vidrarias e utensílios utilizados na manipulação para produtos citotóxicos é separada? Possui Neutralização com solução adequada – ver ficha de segurança do produto)?
3.13	Maior	Existe recipiente para o Lixo Citotóxico Líquido? E para Lixo Citotóxico Sólido?
3.14	Maior	Existe tratamento para resíduos sólidos contaminados com material citotóxico (seringas, luvas, etc)?
3.15	Maior	Todo o rejeito produzido é recolhido em frascos devidamente identificados?
3.16	Maior	Existem precauções para possíveis derramamentos acidentais de material citotóxico?

4. INALATÓRIOS ORAIS E SPRAYS E AEROSSÓIS NASAIS

Nº	Classificação	Itens
4.1	Maior	Possui procedimento implementado e apropriado ao escopo da realização desta atividade?
4.2	Maior	Os operadores possuem treinamento necessário à realização desta atividade?
4.3	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de aspecto do medicamento, tal como paquímetro?
4.4	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de carga e recarga?
4.5	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de conteúdo de um acionamento sobre o conteúdo total do dispositivo?
4.6	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de distribuição do tamanho de partículas/gotículas por difração a laser?
4.7	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de padrão de Spray?
4.8	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de conteúdo entregue pela nebulização?
4.9	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de tempo médio de nebulização?
4.10	Maior	Possui instrumentos necessários para realização do ensaio de distribuição do tamanho aerodinâmico de partículas por impactação em cascata?
4.11	Maior	No caso de não possuir instrumentos necessários para a realização de todos os ensaios descritos nos itens 4.3 a 4.11, possui os instrumentos necessários para

		a realização de todos os ensaios necessários ao estudos de equivalência terapêutica de pelo menos uma forma farmacêutica nos termos da RDC 278/2019 ou outra que vier a lhe substituir (sprays nasal, nebulizador, aerossóis nasais, aerossóis inalatórios orais e pós inalatórios orais)?
4.12	Maior	Possui em seu quadro de colaboradores profissional estatístico ou utiliza softwares validados pela Anvisa?
4.13	INF	Possui sistemas de acionamento automático?
4.14	Maior	Se sim, possui documentos que descrevem as especificações/critérios de aceitação dos parâmetros que devem ser controlados no sistema de atuação automática