

DIRETIVAS

DIRETIVA (UE) 2017/1572 DA COMISSÃO

de 15 de setembro de 2017

que complementa a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere aos princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

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

Tendo em conta a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 47.º, primeiro parágrafo,

Considerando o seguinte:

- (1) A Diretiva 2003/94/CE da Comissão ⁽²⁾ é aplicável aos medicamentos para uso humano e aos medicamentos experimentais para uso humano.
- (2) Em conformidade com o artigo 63.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽³⁾, a Comissão está habilitada a adotar atos delegados a fim de especificar os princípios e as diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano. Por conseguinte, é necessário adaptar as disposições da Diretiva 2003/94/CE suprimindo as referências aos medicamentos experimentais para uso humano.
- (3) É necessário atualizar a definição de sistema de qualidade farmacêutica assim como alguma terminologia, a fim de refletir desenvolvimentos internacionais ou o uso real dessa terminologia por inspetores e fabricantes.
- (4) Todos os medicamentos para uso humano fabricados ou importados na União, incluindo os que se destinam à exportação, devem ser fabricados de acordo com os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico. No entanto, para que o fabricante possa cumprir esses princípios e diretrizes, é necessário que exista uma cooperação entre o fabricante e o titular da autorização de introdução no mercado, quando se trate de entidades jurídicas distintas. As obrigações recíprocas do fabricante e do titular da autorização de introdução no mercado devem ser definidas num acordo técnico entre ambos.
- (5) O fabricante de medicamentos deve garantir que os mesmos são próprios para o fim a que se destinam, cumprem os requisitos da autorização de introdução no mercado e não representam riscos para os doentes por motivos de qualidade inadequada. A fim de cumprir de modo fiável este objetivo de qualidade, o fabricante deve pôr em prática um sistema de qualidade farmacêutica concebido de forma abrangente e corretamente aplicado, integrando boas práticas de fabrico e gestão dos riscos para a qualidade.
- (6) Para assegurar a observância dos princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico, é necessário estabelecer disposições pormenorizadas respeitantes às inspeções efetuadas pelas autoridades competentes e a determinadas obrigações do fabricante.
- (7) É necessário assegurar que todos os medicamentos disponíveis no território da UE satisfazem as mesmas normas de qualidade, pelo que os medicamentos importados na União devem ser fabricados em conformidade com normas que sejam pelo menos equivalentes às boas práticas de fabrico estabelecidas na União.

⁽¹⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽²⁾ Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de outubro de 2003, que estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano (JO L 262 de 14.10.2003, p. 22).

⁽³⁾ Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE (JO L 158 de 27.5.2014, p. 1).

- (8) A fim de assegurar uma aplicação coerente dos princípios das boas práticas de fabrico, os fabricantes de medicamentos para uso humano e os inspetores devem ter em consideração as diretrizes referidas no artigo 47.º, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83/CE. Todavia, no tocante aos medicamentos de terapia avançada, devem aplicar-se as orientações referidas no artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 ⁽¹⁾. Devem estabelecer-se princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano em matéria de gestão da qualidade, pessoal, instalações e equipamento, documentação, produção, controlo da qualidade, operações subcontratadas, reclamações, recolha de medicamentos e autoinspeções. No que se refere aos medicamentos de terapia avançada, os referidos princípios e diretrizes devem ser adaptados às características específicas desses medicamentos em conformidade com uma abordagem baseada nos riscos.
- (9) Uma vez que muitas das suas disposições carecem de adaptação por razões de clareza, a Diretiva 2003/94/CE deve ser revogada.
- (10) As medidas previstas na presente diretiva estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano,

ADOTOU A PRESENTE DIRETIVA:

Artigo 1.º

Objeto

A presente diretiva estabelece os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano cujo fabrico ou importação careça da autorização prevista no artigo 40.º da Diretiva 2001/83/CE.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos da presente diretiva, entende-se por:

- 1) «Fabricante», qualquer pessoa que exerça as atividades para as quais é exigida a autorização referida no artigo 40.º, n.ºs 1 e 3, da Diretiva 2001/83/CE;
- 2) «Sistema de qualidade farmacêutica», todo o conjunto de medidas organizadas destinadas a garantir que os medicamentos têm a qualidade necessária para a utilização prevista;
- 3) «Boas práticas de fabrico», a componente da garantia da qualidade que assegura que os medicamentos são produzidos, importados e controlados de forma consistente, de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista.

Artigo 3.º

Inspeções

1. Os Estados-Membros devem assegurar, através das inspeções repetidas previstas no artigo 111.º, n.º 1-A, da Diretiva 2001/83/CE, que os fabricantes autorizados em conformidade com o artigo 40.º, n.ºs 1 e 3, da Diretiva 2001/83/CE observam os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico estabelecidos na presente diretiva.

Os Estados-Membros devem ainda ter em conta a compilação, publicada pela Comissão, dos procedimentos da União relativos às inspeções e à troca de informações.

2. No que respeita à interpretação dos princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico, os fabricantes e as autoridades competentes devem ter em conta as diretrizes circunstanciadas referidas no artigo 47.º, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83/CE. No caso dos medicamentos de terapia avançada, devem ter-se em conta as orientações das boas práticas de fabrico específicas para aqueles medicamentos, referidas no artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 relativo a medicamentos de terapia avançada.

⁽¹⁾ Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

3. Os Estados-Membros devem estabelecer e implementar nos seus serviços de inspeção sistemas de qualidade adequadamente concebidos, a respeitar pelo pessoal e pela direção daqueles serviços. O sistema de qualidade deve ser atualizado conforme necessário.

Artigo 4.º

Conformidade com as boas práticas de fabrico

1. Os Estados-Membros devem assegurar que os fabricantes efetuam todas as operações de fabrico em conformidade com as boas práticas de fabrico e com a autorização de fabrico. Esta disposição é igualmente aplicável aos medicamentos destinados exclusivamente à exportação.

2. No que respeita aos medicamentos importados de países terceiros, os Estados-Membros devem assegurar que os medicamentos foram fabricados de acordo com normas que sejam pelo menos equivalentes às boas práticas de fabrico estabelecidas na União e que esses medicamentos foram fabricados por fabricantes devidamente autorizados para o efeito.

Artigo 5.º

Conformidade com a autorização de introdução no mercado

1. Os Estados-Membros devem assegurar que todas as operações de fabrico ou importação de medicamentos cuja introdução no mercado careça de autorização são efetuadas pelos fabricantes no respeito das informações dadas no pedido de autorização de introdução no mercado.

2. Os Estados-Membros devem exigir que o fabricante proceda à análise periódica dos respetivos métodos de fabrico, à luz dos progressos científicos e técnicos.

Caso se revele necessário modificar o dossiê de autorização de introdução no mercado, essa modificação deve ocorrer de acordo com as modalidades estabelecidas em conformidade com o artigo 23.º-B da Diretiva 2001/83/CE.

Artigo 6.º

Sistema de qualidade farmacêutica

Os Estados-Membros devem garantir que os fabricantes criam, aplicam e mantêm um sistema de qualidade farmacêutica eficaz, que envolva a participação ativa dos da direção e do pessoal dos vários departamentos.

Artigo 7.º

Pessoal

1. O fabricante é obrigado a dispor, em cada local de fabrico ou importação, de pessoal em número suficiente e com as qualificações adequadas para cumprir o objetivo do sistema de qualidade farmacêutica.

2. As funções do pessoal de gestão e supervisão, incluindo das pessoas qualificadas referidas no artigo 48.º da Diretiva 2001/83/CE, responsáveis pela aplicação e execução das boas práticas de fabrico, devem ser definidas nas descrições das funções. As suas relações hierárquicas devem encontrar-se definidas num organograma. Os organogramas e as descrições das funções devem ser aprovados em conformidade com os procedimentos internos do fabricante.

3. O pessoal referido no n.º 2 deve dispor da autoridade suficiente para que possa desempenhar corretamente as suas funções.

4. O pessoal deve receber formação inicial e contínua, cuja eficácia deve ser verificada, nomeadamente no que respeita à teoria e aplicação do conceito de garantia da qualidade e boas práticas de fabrico.

5. Devem ser instituídos e seguidos programas de higiene adaptados às atividades a empreender. Estes programas devem abranger, em particular, procedimentos relativos à saúde, à higiene e ao vestuário do pessoal.

*Artigo 8.º***Instalações e equipamento**

1. No que se refere às instalações e equipamento de fabrico, o fabricante deve garantir que os mesmos estão localizados e foram concebidos, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a efetuar.
2. Os Estados-Membros devem exigir que a disposição, conceção e funcionamento das instalações e do equipamento de fabrico sejam tais que minimizem o risco de erros e permitam a limpeza e manutenção eficazes, para evitar a contaminação, a contaminação cruzada e, em geral, qualquer efeito indesejável para a qualidade do medicamento.
3. As instalações e o equipamento a utilizar nas operações de fabrico e importação que sejam vitais para a qualidade dos medicamentos devem ser submetidos a qualificação e validação adequadas.

*Artigo 9.º***Documentação**

1. Deve exigir-se ao fabricante que estabeleça e mantenha um sistema de documentação com base em especificações, fórmulas de fabrico, instruções de processamento e embalagem, bem como procedimentos e registos relativos às várias operações de fabrico que execute. O sistema de documentação deve assegurar a qualidade e a integridade dos dados. Os documentos devem ser claros, isentos de erros e atualizados. Devem estar disponíveis procedimentos previamente estabelecidos relativos a operações e condições gerais de fabrico, bem como documentos específicos relativos ao fabrico de cada lote. Este conjunto de documentos deve permitir reconstituir o historial de fabrico de cada lote.

Cabe ao fabricante conservar a documentação relativa aos lotes durante, pelo menos, um ano após o termo do prazo de validade dos mesmos ou, pelo menos, cinco anos após a certificação referida no artigo 51.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE, se este for o período mais alargado.

2. Caso se utilizem sistemas de tratamento de dados eletrónicos, fotográficos ou outros, em vez de documentos escritos, o fabricante deve proceder previamente à validação dos sistemas, comprovando que os dados serão adequadamente armazenados durante o período previsto de armazenamento. Os dados armazenados nestes sistemas devem ser rapidamente disponibilizados em formato legível e facultados às autoridades competentes quando solicitado. Os dados armazenados eletronicamente devem ser protegidos contra o acesso ilegal, a perda ou a deterioração através de técnicas como a duplicação, a cópia de segurança e a transferência para outro sistema de armazenamento, e devem ser mantidas pistas de auditoria.

*Artigo 10.º***Produção**

1. Os Estados-Membros devem assegurar-se de que os fabricantes executam as várias operações de produção de acordo com instruções e procedimentos previamente definidos e com as boas práticas de fabrico. O fabricante deve disponibilizar meios suficientes e adequados para a realização dos controlos durante o fabrico. Todos os desvios do processo de fabrico e defeitos de produção devem ser documentados e investigados em profundidade.
2. Compete ao fabricante adotar medidas técnicas e/ou organizativas adequadas que evitem a contaminação cruzada e a mistura involuntária de produtos.
3. Todos os processos de fabrico novos, ou as alterações importantes de um dado processo de fabrico de um medicamento, devem ser validados. As fases críticas do processo de fabrico devem ser objeto de revalidações periódicas.

*Artigo 11.º***Controlo da qualidade**

1. Deve exigir-se ao fabricante que crie e mantenha um sistema de controlo da qualidade sob a responsabilidade de uma pessoa que preencha os requisitos necessários em termos de qualificações e seja independente da produção.

Essa pessoa deve poder dispor de um ou mais laboratórios de controlo da qualidade, ou ter acesso a eles, com pessoal e equipamento adequados à execução do exame e ensaio das matérias-primas e dos materiais de embalagem e do ensaio dos produtos intermédios e dos medicamentos acabados.

2. No caso dos medicamentos, incluindo os importados de países terceiros, é permitido o recurso a laboratórios contratados, desde que autorizados nos termos do artigo 12.º da presente diretiva e do artigo 20.º, alínea b), da Diretiva 2001/83/CE.

3. Aquando do controlo final dos medicamentos acabados que precede a libertação para venda ou distribuição, o sistema de controlo da qualidade deve tomar em consideração, para além dos resultados analíticos, dados essenciais como as condições de produção, os resultados dos controlos durante o fabrico, o exame dos documentos relativos ao fabrico e a conformidade dos produtos com as respetivas especificações, incluindo a embalagem acabada final.

4. Devem conservar-se amostras de todos os lotes de medicamentos acabados durante um período mínimo de um ano após o termo do prazo de validade.

As amostras das matérias-primas utilizadas no processo de fabrico, exceto solventes, gases ou água, devem ser conservadas durante um período mínimo de dois anos após a libertação do medicamento. Este período pode ser reduzido se o período de estabilidade dessas matérias, tal como referido na especificação pertinente, for inferior. Todas essas amostras devem ser mantidas à disposição das autoridades competentes.

Podem ser definidas outras condições de amostragem e conservação, por acordo com a autoridade competente, no que respeita a matérias-primas e determinados medicamentos fabricados individualmente ou em pequenas quantidades, ou quando o seu armazenamento seja suscetível de criar problemas especiais.

Artigo 12.º

Operações subcontratadas

1. Os Estados-Membros devem exigir que a subcontratação de qualquer operação de fabrico ou importação, ou outra operação com ela relacionada, esteja subordinada a um contrato escrito.

2. O contrato deve especificar claramente as responsabilidades de cada uma das partes, e deve especificar, nomeadamente, a observância das boas práticas de fabrico pelo contratante e o modo como a pessoa qualificada a que se refere o artigo 48.º da Diretiva 2001/83/CE responsável pela certificação dos lotes deve desempenhar todas as suas responsabilidades.

3. O contratante não poderá subcontratar nenhuma das partes do trabalho que lhe sejam atribuídas nos termos do contrato sem autorização escrita da outra parte.

4. O contratante deve observar os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico em vigor na União que sejam relevantes para as operações em causa e permitir inspeções das autoridades competentes nos termos do disposto no artigo 111.º da Diretiva 2001/83/CE.

Artigo 13.º

Reclamações e recolha de medicamentos

1. Os Estados-Membros devem garantir que os fabricantes implementam um sistema de registo e de análise das reclamações, bem como um sistema eficaz para retirar prontamente e a qualquer momento os medicamentos já colocados na rede de distribuição. Todas as reclamações relativas a deficiências de qualidade devem ser registadas e investigadas pelo fabricante. O fabricante deve informar a autoridade competente e, se for caso disso, o titular da autorização de introdução no mercado, de qualquer deficiência de qualidade suscetível de conduzir à recolha ou a restrições anormais de fornecimento e, tanto quanto possível, deve indicar os países de destino.

2. Todas as recolhas de medicamentos devem processar-se em conformidade com os requisitos constantes do artigo 123.º da Diretiva 2001/83/CE.

Artigo 14.º

Autoinspeção

Deve exigir-se que o fabricante proceda a autoinspeções repetidas como parte do sistema de qualidade farmacêutica, com vista a monitorizar a aplicação e a observância das boas práticas de fabrico e a propor as medidas corretivas e/ou ações preventivas necessárias. Devem ser mantidos registos das referidas autoinspeções, bem como de quaisquer medidas corretivas subsequentes.

*Artigo 15.º***Revogação da Diretiva 2003/94/CE**

É revogada a Diretiva 2003/94/CE com efeitos a partir de seis meses após a data de publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 ou a 1 de abril de 2018, consoante a data que for posterior.

As referências à diretiva revogada devem entender-se como referências à presente diretiva e ao Regulamento Delegado (UE) 2017/1569 da Comissão ⁽¹⁾ e devem ser lidas de acordo com o quadro de correspondência constante do anexo.

*Artigo 16.º***Transposição**

1. Os Estados-Membros devem adotar e publicar, até 31 de março de 2018, as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente diretiva. Os Estados-Membros devem comunicar imediatamente à Comissão o texto dessas disposições.

Os Estados-Membros devem aplicar as referidas disposições a partir de seis meses após a data de publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 ou de 1 de abril de 2018, consoante a data que for posterior.

As disposições adotadas pelos Estados-Membros devem fazer referência à presente diretiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. Os Estados-Membros estabelecem o modo como deve ser feita a referência.

2. Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão o texto das principais disposições de direito interno que adotarem no domínio abrangido pela presente diretiva.

*Artigo 17.º***Entrada em vigor**

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

*Artigo 18.º***Destinatários**

Os destinatários da presente diretiva são os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 15 de setembro de 2017.

Pela Comissão

O Presidente

Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Regulamento Delegado (UE) 2017/1569 da Comissão, de 23 de maio de 2017, que complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho especificando os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano e as modalidades de inspeção (ver página 12 do presente Jornal Oficial).

ANEXO

Quadro de correspondência

Diretiva 2003/94/CE	Presente diretiva	Regulamento Delegado (UE) 2017/1569 da Comissão que complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho especificando os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano e as modalidades de inspeção
Artigo 1.º	Artigo 1.º	Artigo 1.º
Artigo 2.º	Artigo 2.º	Artigo 2.º
Artigo 3.º	Artigo 3.º	—
Artigo 4.º	Artigo 4.º	Artigo 3.º
Artigo 5.º	Artigo 5.º	Artigo 4.º
Artigo 6.º	Artigo 6.º	Artigo 5.º, n.º 1
Artigo 7.º	Artigo 7.º	Artigo 6.º
Artigo 8.º	Artigo 8.º	Artigo 7.º
Artigo 9.º	Artigo 9.º	Artigo 8.º
Artigo 10.º	Artigo 10.º	Artigo 9.º
Artigo 11.º	Artigo 11.º	Artigo 10.º
Artigo 12.º	Artigo 12.º	Artigo 13.º
Artigo 13.º	Artigo 13.º	Artigo 14.º
Artigo 14.º	Artigo 14.º	Artigo 15.º
Artigo 15.º	—	—
Artigo 16.º	—	—
Artigo 17.º	—	—
Artigo 18.º	—	—
Artigo 19.º	—	—