

II

(Comunicações)

COMUNICAÇÕES DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

COMISSÃO EUROPEIA

Diretrizes**de 19 de março de 2015****sobre os princípios de boas práticas de distribuição de substâncias ativas de medicamentos para uso humano****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

(2015/C 95/01)

Introdução

As presentes diretrizes têm por base o artigo 47.º, quarto parágrafo, da Diretiva 2001/83/CE⁽¹⁾.

Seguem os mesmos princípios que subjazem às diretrizes EudraLex, volume 4, parte II, capítulo 17, no que se refere à distribuição de substâncias ativas, e às diretrizes, de 5 de novembro de 2013, relativas às boas práticas de distribuição de medicamentos para uso humano⁽²⁾.

As presentes diretrizes proporcionam orientações autónomas sobre boas práticas de distribuição (BPD) para os importadores e os distribuidores de substâncias ativas de medicamentos para uso humano. Complementam as regras sobre a distribuição estabelecidas nas diretrizes EudraLex, volume 4, parte II, e aplicam-se também aos distribuidores de substâncias ativas que eles próprios também fabricaram.

Todas as atividades de fabrico relacionadas com as substâncias ativas, incluindo a reembalagem, a rerrotulagem ou a divisão, estão sujeitas ao disposto no Regulamento Delegado (UE) n.º 1252/2014 da Comissão⁽³⁾ e ao EudraLex, volume 4, parte II.

Aplicam-se requisitos adicionais à importação de substâncias ativas, tal como se estabelece no artigo 46.º-B da Diretiva 2001/83/CE.

Os distribuidores de substâncias ativas para medicamentos para uso humano devem seguir estas diretrizes a partir de 21 de setembro de 2015.

CAPÍTULO 1 — ÂMBITO DE APLICAÇÃO

- 1.1. As presentes diretrizes aplicam-se à distribuição das substâncias ativas, tal como definidas no artigo 1.º, ponto 3-A), da Diretiva 2001/83/CE, dos medicamentos para uso humano. Segundo aquela disposição, uma substância ativa é qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser utilizada no fabrico de um medicamento e que, quando utilizada no seu fabrico, se torna um princípio ativo desse medicamento, destinado a exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico.

⁽¹⁾ 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 (JO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

⁽²⁾ JO C 343 de 23.11.2013, p. 1.

⁽³⁾ Regulamento Delegado (UE) n.º 1252/2014 da Comissão, de 28 de maio de 2014, que complementa a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, no que se refere aos princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de substâncias ativas destinadas a medicamentos para uso humano (JO L 337 de 25.11.2014, p. 1).

- 1.2. Para efeitos das presentes diretrizes, a distribuição de substâncias ativas inclui todas as atividades que consistam no abastecimento, importação, posse, fornecimento ou exportação de substâncias ativas, excetuando as atividades de intermediação.
- 1.3. As presentes diretrizes não se aplicam aos produtos intermédios de substâncias ativas.

CAPÍTULO 2 — SISTEMA DE QUALIDADE

- 2.1. Os distribuidores de substâncias ativas devem desenvolver e manter um sistema de qualidade que defina as responsabilidades, os processos e os princípios de gestão dos riscos. Exemplos dos processos e das aplicações da gestão dos riscos para a qualidade podem ser consultados no EudraLex, volume 4, parte III: documentos relativos às BPF, Orientação Q9 sobre gestão dos riscos para a qualidade da Conferência Internacional sobre Harmonização (Q9 CIH).
- 2.2. O sistema de qualidade deve dispor dos recursos apropriados, com pessoal competente e locais, equipamentos e instalações suficientes e adequados. Deve garantir que:
 - i) o abastecimento, a importação, a posse, o fornecimento ou a exportação das substâncias ativas se processam de forma compatível com as exigências das BPD de substâncias ativas;
 - ii) as responsabilidades da administração estão claramente especificadas;
 - iii) as substâncias ativas são entregues ao destinatário certo dentro de um prazo satisfatório;
 - iv) os registos são efetuados concomitantemente;
 - v) os desvios aos procedimentos estabelecidos são documentados e investigados,
 - vi) são tomadas medidas corretivas e preventivas adequadas para corrigir desvios e preveni-los em conformidade com os princípios da gestão dos riscos para a qualidade;
 - vii) as alterações que possam afetar a armazenagem e a distribuição de substâncias ativas são avaliadas.
- 2.3. A dimensão, a estrutura e a complexidade das atividades do distribuidor devem ser tomadas em consideração aquando da elaboração ou alteração do sistema de qualidade.

CAPÍTULO 3 — PESSOAL

- 3.1. O distribuidor deve designar, em cada local onde se efetuam atividades de distribuição, uma pessoa com autoridade e responsabilidades definidas quanto à garantia de que é executado e mantido um sistema de qualidade. A pessoa designada deve cumprir pessoalmente as suas responsabilidades. A pessoa designada pode delegar tarefas, mas não responsabilidades.
- 3.2. As responsabilidades de todo o pessoal envolvido na distribuição de substâncias ativas devem estar especificadas por escrito. O pessoal deve receber formação sobre os requisitos das BPD de substâncias ativas. Devem ter as competências e a experiência adequadas para assegurar que as substâncias ativas são corretamente manuseadas, armazenadas e distribuídas.
- 3.3. O pessoal deve receber formação inicial e contínua, relevantes para a sua função, com base em procedimentos escritos e em conformidade com um programa de formação escrito.
- 3.4. Deve ser conservado um registo de todas as ações de formação, e a eficácia das ações de formação deve ser periodicamente avaliada e documentada.

CAPÍTULO 4 — DOCUMENTAÇÃO

- 4.1. A documentação inclui todos os procedimentos, instruções, contratos, registos e dados escritos, em papel ou em formato eletrónico. A documentação deve estar disponível ou acessível prontamente. Toda a documentação relacionada com o cumprimento das presentes diretrizes pelo distribuidor deve ser disponibilizada às autoridades competentes a pedido destas.
- 4.2. A documentação deve ser suficientemente abrangente no que diz respeito ao âmbito das atividades do distribuidor e estar escrita numa língua compreendida pelo pessoal. Deve ser redigida numa linguagem clara, inequívoca e sem erros.

- 4.3. Qualquer alteração da documentação deve ser assinada e datada; a alteração deve permitir a leitura das informações originais. Quando apropriado, deve registar-se a razão para a alteração.
- 4.4. Cada empregado deve ter acesso imediato a toda a documentação necessária para as tarefas executadas.

Procedimentos

- 4.5. Devem existir procedimentos escritos que descrevam as atividades de distribuição que afetam a qualidade das substâncias ativas. Tal poderá incluir a receção e verificação das entregas, a armazenagem, a limpeza e a manutenção das instalações (incluindo o controlo de pragas), o registo das condições de armazenagem, a segurança das existências no local e das remessas em trânsito, a retirada das existências comercializáveis, o tratamento dos produtos devolvidos, planos para a retirada do mercado, etc.
- 4.6. Os procedimentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa responsável pelo sistema de qualidade.
- 4.7. Deve prestar-se atenção a que sejam utilizados procedimentos válidos e aprovados. Os documentos devem ser verificados regularmente e mantidos atualizados. Deve ser aplicado aos procedimentos um sistema de gestão das versões. Depois da revisão de um documento, deve estar previsto um sistema para evitar a utilização acidental da versão anterior. Os procedimentos que foram substituídos ou que são obsoletos devem ser retirados das estações de trabalho e arquivados.

Registos

- 4.8. Os registos devem ser claros e devem efetuar-se aquando da realização de cada operação e de forma a permitir a rastreabilidade de todas as atividades ou acontecimentos relevantes. Os registos devem ser conservados, pelo menos, até um ano após o termo da validade do lote da substância ativa a que dizem respeito. No caso das substâncias ativas com datas de reensaio, os registos devem ser conservados, pelo menos, até três anos após a distribuição completa do lote.
- 4.9. Devem ser conservados registos de cada compra e de cada venda, indicando a data de compra ou de fornecimento, o nome da substância ativa, o número de lote e a quantidade recebida ou fornecida, bem como o nome e o endereço do fornecedor e do fabricante original, se não for o mesmo, ou do transportador e/ou do destinatário. Os registos devem assegurar a rastreabilidade da origem e do destino dos produtos, de modo a que se possam identificar todos os fornecedores de uma substância ativa e as pessoas que a receberam. Entre os registos que se deve conservar e manter disponíveis contam-se:
 - i) a identidade do fornecedor, do fabricante original, do transportador e/ou do destinatário;
 - ii) o endereço do fornecedor, do fabricante original, do transportador e/ou do destinatário;
 - iii) as notas de encomenda;
 - iv) conhecimentos de embarque, registos de transporte e distribuição;
 - v) documentos de entrega;
 - vi) nome ou designação da substância ativa;
 - vii) número do lote de fabrico;
 - viii) certificados de análises, incluindo os do fabricante original;
 - ix) reensaio ou prazo de validade.

CAPÍTULO 5 — INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTO

- 5.1. As instalações e o equipamento devem ser adequados para assegurar uma armazenagem apropriada, a proteção contra a contaminação, por exemplo, narcóticos, materiais altamente sensibilizantes, materiais de elevada atividade ou toxicidade farmacológica, bem como a distribuição das substâncias ativas. Devem ter a segurança adequada para evitar um acesso não autorizado. Os aparelhos de monitorização necessários para garantir os atributos de qualidade da substância ativa devem ser calibrados de acordo com um esquema aprovado em função de normas certificadas identificáveis.

CAPÍTULO 6 — OPERAÇÕES

Encomendas

- 6.1. Quando as substâncias ativas são adquiridas junto de um fabricante, importador ou distribuidor estabelecido na UE, o fabricante, importador ou distribuidor deve estar registado de acordo com o disposto no artigo 52.º-A da Diretiva 2001/83/CE.

Receção

- 6.2. As zonas de receção das substâncias ativas devem proteger as entregas das condições meteorológicas durante a descarga. A zona de receção deve ser separada da zona de armazenagem. As entregas devem ser examinadas quando da receção a fim de verificar que:
- i) os contentores não estão danificados;
 - ii) todos os selos de segurança estão presentes sem sinais de violação;
 - iii) a rotulagem está correta, incluindo a correlação entre o nome usado pelo fornecedor e o nome usado internamente, se forem diferentes;
 - iv) estão disponíveis as informações necessárias, como o certificado de análises; e
 - v) a substância ativa e a remessa correspondem à encomenda.
- 6.3. As substâncias ativas com selos quebrados, embalagens danificadas ou suspeitas de eventual contaminação devem ser colocadas em quarentena, quer fisicamente quer usando um sistema eletrónico equivalente, e a causa do problema deve ser investigada.
- 6.4. As substâncias ativas sujeitas a medidas de armazenagem específicas, por exemplo narcóticos e produtos que exijam uma temperatura ou humidade de armazenagem específica, devem ser imediatamente identificadas e armazenadas de acordo com instruções escritas e com as disposições legislativas aplicáveis.
- 6.5. Quando o distribuidor suspeitar de que uma substância ativa por ele adquirida ou importada está falsificada, deve separá-la fisicamente ou usando um sistema eletrónico equivalente e informar as autoridades nacionais competentes do país onde se encontra registado.
- 6.6. Os materiais rejeitados deve estar identificados e ser controlados e sujeitos a quarentena a fim de impedir a sua utilização não autorizada no fabrico e subsequente distribuição. Os registos das atividades de destruição devem estar prontamente disponíveis.

Armazenagem

- 6.7. As substâncias ativas devem ser armazenadas nas condições especificadas pelo fabricante, por exemplo, temperatura e humidade controladas sempre que necessário, e de forma a evitar a contaminação e/ou a mistura. As condições de armazenagem devem ser monitorizadas e os registos conservados. Os registos devem ser regularmente analisados pela pessoa responsável pelo sistema de qualidade.
- 6.8. Quando forem necessárias condições específicas de armazenagem, a zona de armazenagem deve estar habilitada e funcionar dentro dos limites especificados.
- 6.9. As instalações de armazenagem devem estar limpas e não conter lixo, pó nem pragas. Devem tomar-se as precauções adequadas contra os derrames ou as quebras, os ataques por microrganismos e a contaminação cruzada.
- 6.10. Deve existir um sistema que assegure a rotação das existências, por exemplo, «primeiro a expirar (data de reensaio), primeiro a sair», com controlos regulares e frequentes para verificar se o sistema funciona corretamente. Os sistemas eletrónicos de gestão de armazéns devem ser validados.
- 6.11. As substâncias ativas que já ultrapassaram o prazo de validade devem ser separadas, quer fisicamente quer usando um sistema eletrónico equivalente, das existências aprovadas e não devem ser fornecidas.
- 6.12. Sempre que a armazenagem ou o transporte de substâncias ativas for objeto de subcontratação, o distribuidor deve assegurar que o adjudicatário conhece e respeita as condições adequadas de armazenagem e transporte. Deve haver um contrato escrito entre o adjudicador e o adjudicatário que estabeleça claramente os deveres de cada parte. O adjudicatário não pode subcontratar nenhuma atividade que lhe tenha sido confiada ao abrigo do contrato sem a autorização escrita do adjudicador.

Entregas aos clientes

- 6.13. Os fornecimentos dentro da UE só podem ser feitos por distribuidores de substâncias ativas registados nos termos do artigo 52.º-A da Diretiva 2001/83/CE, a outros distribuidores, fabricantes ou a farmácias de oficina.
- 6.14. As substâncias ativas devem ser transportadas de acordo com as condições especificadas pelo fabricante e de uma forma que não afete negativamente a sua qualidade. A identidade do produto, do lote e do contentor devem manter-se permanentemente. Todos os rótulos originais dos contentores devem permanecer legíveis.
- 6.15. Deve estar em vigor um sistema que permita identificar prontamente a distribuição de cada lote de substância ativa, de modo a que a sua retirada de circulação seja possível.

Transferência de informações

- 6.16. Qualquer informação ou acontecimento de que o distribuidor tenha conhecimento e que possa eventualmente provocar uma interrupção do fornecimento deve ser notificado aos clientes relevantes.
- 6.17. Os distribuidores devem comunicar aos clientes todas as informações relativas à qualidade do produto ou às disposições regulamentares que receberem do fabricante da substância ativa, e devem comunicar ao fabricante da substância ativa as informações que receberem dos clientes.
- 6.18. O distribuidor que fornece a substância ativa ao cliente deve comunicar-lhe o nome e o endereço do fabricante original da substância ativa e o número ou números dos lotes fornecidos. Deve também ser entregue ao cliente uma cópia do certificado de análises original do fabricante.
- 6.19. O distribuidor deve igualmente comunicar às autoridades competentes, a pedido destas, a identidade do fabricante original da substância ativa. O fabricante original pode responder às autoridades competentes diretamente ou através dos seus agentes autorizados. (Neste contexto, por «autorizado» entende-se autorizado pelo fabricante).
- 6.20. As orientações específicas aplicáveis aos certificados de análises estão detalhadas no EudraLex, volume 4, parte II, secção 11.4.

CAPÍTULO 7 — DEVOLUÇÕES, RECLAMAÇÕES E RETIRADAS**Devoluções**

- 7.1. As substâncias ativas devolvidas devem ser identificadas enquanto tal e sujeitas a quarentena na pendência de uma investigação.
- 7.2. As substâncias ativas que deixaram de estar sob a guarda do distribuidor só devem regressar às existências aprovadas se estiverem satisfeitas todas as seguintes condições:
- i) a substância ativa está no ou nos contentores originais não abertos, com todos os selos de segurança originais presentes e em bom estado;
 - ii) está demonstrado que a substância ativa foi armazenada e manuseada em condições adequadas. Para este efeito, deve estar disponível informação escrita fornecida pelo cliente;
 - iii) o prazo de validade remanescente é aceitável;
 - iv) a substância ativa foi examinada e avaliada por uma pessoa com a devida formação e autorizada para o efeito;
 - v) não houve perdas de informação nem de rastreabilidade.

Esta avaliação deve atender à natureza da substância ativa, quaisquer condições especiais de armazenagem exigidas e o tempo decorrido desde o seu fornecimento. Conforme for necessário, e em caso de dúvida acerca da qualidade da substância ativa devolvida, deve pedir-se aconselhamento ao fabricante.

- 7.3. Devem conservar-se os registos de devolução de substâncias ativas. Para cada devolução, a documentação deve incluir:
- i) nome e endereço do destinatário que devolve as substâncias ativas;
 - ii) nome ou designação da substância ativa, número de lote e quantidade devolvida;
 - iii) motivo da devolução;
 - iv) utilização ou eliminação da substância ativa devolvida e registos da avaliação realizada.
- 7.4. A libertação de substâncias ativas para efeitos de regresso às existências só deve ser feita por pessoal autorizado e devidamente formado. As substâncias ativas restituídas às existências comercializáveis devem ser dispostas de modo a que o sistema de rotação de existências funcione de forma eficaz.

Reclamações e retiradas

- 7.5. Todas as reclamações, quer sejam recebidas oralmente quer por escrito, devem ser registadas e investigadas de acordo com um procedimento escrito. Em caso de reclamação acerca da qualidade de uma substância ativa, o distribuidor deve analisar a reclamação com o fabricante original da substância ativa a fim de determinar se se deve dar início a alguma ação complementar, quer com outros clientes que tenham recebido a mesma substância ativa quer com a autoridade competente, quer com todos eles. A investigação da causa da reclamação deve ser conduzida e documentada pela parte adequada.
- 7.6. Os registos de reclamações devem incluir:
- i) nome e endereço do reclamante;
 - ii) nome, título, se for caso disso, e número de telefone da pessoa que apresenta a reclamação;
 - iii) natureza da reclamação, incluindo o nome e número de lote da substância ativa;
 - iv) data em que a reclamação é recebida;
 - v) ação tomada inicialmente, incluindo datas e identidade da pessoa que toma a ação;
 - vi) qualquer ação de acompanhamento adotada;
 - vii) resposta dada ao autor da reclamação, incluindo a data em que foi enviada;
 - viii) decisão final acerca do lote da substância ativa.
- 7.7. Os registos de reclamações devem ser conservados a fim de avaliar as tendências, as frequências relacionadas com o produto e a gravidade, tendo em vista a tomada de medidas corretivas adicionais, com carácter imediato se for caso disso. Os registos devem ser postos à disposição das autoridades competentes durante as inspeções.
- 7.8. Sempre que uma reclamação for remetida para o fabricante original da substância ativa, o registo conservado pelo distribuidor deve incluir as eventuais respostas recebidas do fabricante original da substância ativa, incluindo a data e as informações fornecidas.
- 7.9. Em caso de situação grave ou que possa pôr vidas em risco, as autoridades locais, nacionais e/ou internacionais devem ser informadas e deve ser solicitado o seu aconselhamento.
- 7.10. Deve existir um procedimento escrito que defina as circunstâncias em que se deve considerar a retirada de circulação de uma substância ativa.

- 7.11. O procedimento de retirada deve designar quem deve estar envolvido na avaliação das informações, como se deve iniciar a retirada, quem deve ser informado da retirada e como deve ser tratado o material retirado de circulação. A pessoa designada (cf. secção 3.1) deve estar envolvida nas retiradas.

CAPÍTULO 8 — AUTOINSPEÇÕES

- 8.1. O distribuidor deve realizar autoinspeções e proceder ao respetivo registo, a fim de monitorizar a implementação e o cumprimento das presentes diretrizes. Devem realizar-se autoinspeções regulares de acordo com um calendário aprovado.
-

ANEXO

Glossário de termos aplicável às presentes diretrizes

Termo	Definição
Lote	Quantidade específica de material produzido num processo ou numa série de processos, que se espera ser homogéneo dentro de limites especificados. Em caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fração definida da produção. A dimensão do lote pode ser definida quer através de uma quantidade fixa quer através da quantidade produzida num intervalo de tempo fixo.
Número do lote	Combinação única de números, letras e/ou símbolos que identifica um lote e a partir do qual se pode determinar o historial de produção e distribuição.
Atividades de intermediação no domínio das substâncias ativas	Todas as atividades ligadas à venda ou compra de substâncias ativas que não incluam a manipulação física e que consistam na negociação, independentemente e por conta de outra pessoa singular ou coletiva.
Calibração	Demonstração de que um determinado instrumento ou aparelho produz resultados dentro de limites especificados por comparação com os produzidos por uma norma de referência ou por uma norma identificável numa gama adequada de medições.
Destinatário	A pessoa a quem a remessa deve ser entregue, seja ela transportada por via terrestre, marítima ou aérea.
Contaminação	Introdução indesejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matérias estranhas, numa matéria-prima, substância intermédia ou substância ativa durante a produção, amostragem, embalagem, reembalagem, armazenagem ou transporte.
Distribuição de substâncias ativas	Todas as atividades que consistam no abastecimento, importação, posse, fornecimento ou exportação de substâncias ativas, excetuando as atividades de intermediação.
Desvio	Desrespeito de uma instrução aprovada ou de uma norma estabelecida.
Prazo de validade	Data colocada no recipiente/rótulo de uma substância ativa e que delimita o período durante o qual se espera que a substância ativa se mantenha dentro das especificações estabelecidas para o período de conservação, quando armazenada em condições definidas, e após o qual a substância ativa não deve ser usada.
Substância ativa falsificada	Qualquer substância ativa com uma falsa representação: <ul style="list-style-type: none"> a) da sua identidade, incluindo a embalagem, rotulagem, nome ou composição, no que respeita a qualquer dos seus componentes e à concentração desses componentes; b) da sua origem, incluindo o fabricante, país de fabrico ou país de origem; ou c) do seu historial, incluindo os registos e documentos relativos aos canais de distribuição utilizados.
Posse	Armazenagem de substâncias ativas.
Procedimento	Descrição documentada das operações a realizar, das precauções a tomar e das medidas a aplicar, direta ou indiretamente relacionadas com a distribuição de uma substância ativa.

Termo	Definição
Abastecimento	Obtenção, aquisição ou compra de substâncias ativas aos fabricantes, importadores ou outros distribuidores.
Gestão dos riscos para a qualidade	Processo sistemático de avaliação, controlo, comunicação e verificação dos riscos para a qualidade de uma substância ativa em todo o seu ciclo de vida.
Sistema de qualidade	Conjunto de todos os aspetos de um sistema que implementa uma política de qualidade e assegura que os objetivos de qualidade são atingidos (Q9 CIH).
Quarentena	Estatuto de materiais isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, na pendência de uma decisão acerca da sua subsequente aprovação ou rejeição.
Data de reensaio	Data em que um material deve ser reexaminado para garantir que ainda está próprio para utilização.
Fornecimento	Todas as atividades de provisão, venda ou doação de substâncias ativas a distribuidores, farmacêuticos ou fabricantes de medicamentos.
Assinado (assinatura)	Registo de uma pessoa que executou uma determinada ação ou verificação. Este registo pode consistir nas iniciais, na assinatura manuscrita completa, num carimbo pessoal ou numa assinatura eletrónica autenticada e segura.
Transporte	Deslocação de substâncias ativas entre duas localizações sem as armazenar durante períodos injustificados.
Validação	Programa documentado que proporciona um elevado grau de garantia de que um determinado processo, método ou sistema produzirá consistentemente um resultado que atinge critérios de aceitação predeterminados.