

II

(Atos não legislativos)

REGULAMENTOS

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

(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, terceiro parágrafo,

Considerando o seguinte:

- (1) Todas as substâncias ativas fabricadas na União, incluindo as substâncias ativas destinadas à exportação, devem ser fabricadas de acordo com os princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de substâncias ativas que, atualmente, se encontram estabelecidos nas orientações técnicas em matéria de fabrico de substâncias ativas publicadas pela Comissão. É necessário estabelecer os princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de substâncias ativas através de um ato jurídico vinculativo.
- (2) A fim de promover a utilização de normas harmonizadas a nível mundial, os princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de substâncias ativas devem ser estabelecidos em conformidade com as orientações para substâncias ativas estabelecidas pela Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano.
- (3) Os princípios e as diretrizes de boas práticas de fabrico devem ser estabelecidos relativamente a todas as questões, operações e processos essenciais para determinar a qualidade das substâncias ativas, tais como gestão da qualidade, pessoal, instalações e equipamento, documentação, gestão de materiais, produção, controlo da qualidade dos processos, embalagem, rotulagem, controlos laboratoriais, devoluções, queixas e retiradas do mercado, subcontratação e reembalagem. A fim de garantir a conformidade com esses princípios e diretrizes, os fabricantes de substâncias ativas deverão ser obrigados a estabelecer e aplicar um sistema eficaz para gerir a qualidade dessas substâncias.
- (4) A existência de pessoal em condições insalubres, a envergar vestuário inadequado ou a desenvolver atividades potencialmente contaminantes na zona de fabrico pode comprometer a qualidade da substância ativa. Isto deve ser impedido através da prática do saneamento e de hábitos de saúde adequados às operações de fabrico executadas. Essas práticas devem ser previstas no sistema de gestão de qualidade estabelecido pelo fabricante da substância ativa.
- (5) A fim de assegurar uma qualidade adequada da substância ativa, é necessário minimizar a potencial contaminação e a contaminação cruzada, exigindo a utilização de instalações, processos de produção e recipientes concebidos para este efeito, bem como controlos adequados da contaminação.

⁽¹⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

- (6) Tal é de especial importância para evitar a contaminação cruzada quando da produção de substâncias ativas nocivas para a saúde humana. A contaminação de outros produtos com substâncias ativas altamente sensibilizantes pode representar uma séria ameaça para a saúde pública, uma vez que a exposição a estas substâncias provoca muito frequentemente o desenvolvimento de uma hipersensibilidade e reações alérgicas. Por essa razão, o fabrico dessas substâncias ativas só deve ser autorizado em zonas de produção separadas. A utilização de zonas de produção separadas pode ser igualmente necessária para a produção de substâncias ativas que possam ter potencialmente efeitos nocivos para a saúde humana, em virtude da sua potência ou da sua natureza infecciosa ou tóxica. Para essas substâncias, o fabricante deve realizar uma avaliação dos riscos para a saúde humana e da necessidade de áreas de produção separadas.
- (7) Para facilitar a localização, a identificação e resolução dos potenciais problemas de qualidade, bem como para verificar o cumprimento das boas práticas de fabrico, o fabricante deve manter registos pormenorizados de todos os processos exercidos que estejam relacionados com o fabrico de substâncias ativas, incluindo os desvios relativamente a esses processos.
- (8) A fim de garantir que os medicamentos dispõem das normas adequadas de qualidade, segurança e eficácia para proteger a saúde pública, os fabricantes de uma substância ativa devem comunicar, sem demora, quaisquer alterações que possam afetar a qualidade da substância ativa aos fabricantes de medicamentos que utilizem a substância ativa.
- (9) É necessário dispor de procedimentos adequados para registar e investigar queixas relacionadas com a qualidade e retirar produtos do mercado, a fim de resolver rapidamente problemas relacionados com a qualidade e retirar do mercado as substâncias ativas que não cumpram as normas de qualidade ou que constituam uma ameaça grave para a saúde pública.
- (10) Quando o fabricante da substância ativa confia qualquer fase do fabrico a outra parte, é importante esclarecer por escrito as responsabilidades dessa outra parte no que respeita à conformidade com as boas práticas de fabrico e com as medidas de qualidade.
- (11) A aplicação de boas práticas de fabrico ao processo de reembalagem e de nova rotulagem é necessária para evitar que as substâncias ativas sejam incorretamente rotuladas, ou que sejam contaminadas durante o processo,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Âmbito

O presente regulamento estabelece os princípios e diretrizes de boas práticas de fabrico de substâncias ativas destinadas aos medicamentos para uso humano, incluindo substâncias ativas destinadas à exportação.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- 1) «Fabrico», qualquer operação total ou parcial de receção de materiais, produção, embalagem, reembalagem, rotulagem, renovação de rotulagem e de controlo de qualidade ou de libertação de substâncias ativas, e respetivos controlos;
- 2) «Material de base da substância ativa», qualquer substância, a partir da qual uma substância ativa seja fabricada ou extraída;
- 3) «Produto intermédio», uma substância que se obtém durante a produção de uma substância ativa e que se destina a uma transformação posterior;
- 4) «Matéria-prima», qualquer substância, reagente ou solvente destinado a ser utilizado no fabrico de uma substância ativa e a partir do qual a substância ativa não é diretamente fabricada ou extraída.

*Artigo 3.º***Gestão da qualidade**

1. Os fabricantes de substâncias ativas («o fabricante») devem estabelecer, documentar e aplicar um sistema eficaz de gestão da qualidade dessas substâncias durante as operações de fabrico por eles realizadas (o «processo de fabrico»). O sistema deve prever a participação ativa do pessoal de gestão e de fabrico.

O sistema deve garantir que as substâncias ativas satisfazem as especificações em termos de qualidade e de pureza estabelecidas em conformidade com o artigo 12.º, n.º 1.

O sistema deve integrar a gestão dos riscos para a qualidade.

2. O fabricante deve designar uma unidade da qualidade que seja independente da unidade de produção e que será responsável pela garantia de qualidade e pelo controlo da qualidade.

3. O fabricante deve efetuar auditorias internas regulares e o acompanhamento dos resultados.

*Artigo 4.º***Pessoal**

1. O fabricante deve garantir um número suficiente de funcionários com as qualificações necessárias, adquiridas através da educação, formação ou experiência, para executar e supervisionar o fabrico de substâncias ativas.

2. O pessoal deve pôr em prática boas práticas de higiene e de saneamento na zona de fabrico. O pessoal não deve ter acesso à zona de fabrico, desde que:

- a) sofra de uma doença contagiosa ou apresente feridas abertas ou outras lesões dermatológicas à superfície exposta do organismo que possam afetar negativamente a qualidade e a pureza da substância ativa;
- b) use vestuário visivelmente sujo, ou que não proteja a substância ativa de uma possível contaminação proveniente do pessoal, ou não proteja o pessoal da exposição a substâncias ativas potencialmente prejudiciais à saúde humana;
- c) no momento de entrada na zona de fabrico, exerça atividades que possam contaminar ou comprometer de outro modo a qualidade da substância ativa.

*Artigo 5.º***Edifícios e instalações**

1. Os edifícios e as instalações utilizados no fabrico de substâncias ativas devem ser situados, concebidos e construídos em moldes adequados às operações a efetuar e a facilitar a limpeza e a manutenção, tendo em conta o tipo e a fase de fabrico a que os edifícios e instalações se destinam.

As instalações e o fluxo de materiais e de pessoal através das mesmas devem ser concebidos de modo a garantir que as diferentes substâncias e materiais são mantidos separados e que não se contaminam mutuamente.

2. Os edifícios devem ser devidamente mantidos e reparados e, bem assim, mantidos em bom estado de limpeza.

3. As substâncias ativas altamente sensibilizantes devem ser produzidas em áreas de produção separadas.

A utilização de zonas de produção separadas pode ser considerada igualmente necessária pelo fabricante para a produção de outras substâncias ativas que possam ter potencialmente efeitos nocivos para a saúde humana, em virtude da sua potência ou da sua natureza infecciosa ou tóxica. A avaliação deve avaliar os riscos para a saúde humana decorrentes dessas substâncias ativas, tendo em conta a potência, a toxicidade e a infecciosidade da substância ativa, assim como os procedimentos de minimização do risco que se encontrem em vigor. A avaliação deve ser documentada por escrito.

Sempre que a avaliação revelar um risco de danos para a saúde humana, a substância ativa deve ser produzida em áreas de produção separadas.

*Artigo 6.º***Equipamento**

1. O equipamento utilizado no fabrico de substâncias ativas deve ser adequadamente concebido, dimensionado e localizado em função da utilização, limpeza, manutenção e, se for caso disso, saneamento a que se destina.

O equipamento deve ser construído e utilizado de modo a que as superfícies que entram em contacto com matérias-primas, materiais de base das substâncias ativas, produtos intermédios ou substâncias ativas não alteram a qualidade das matérias-primas, dos materiais de base das substâncias ativas, dos produtos intermédios ou das substâncias ativas, de tal forma que estes deixem de cumprir as especificações estabelecidas em conformidade com o artigo 12.º, n.º 1.

2. O fabricante deve estabelecer procedimentos escritos para a limpeza do equipamento e a subsequente verificação da sua aptidão para a utilização no processo de fabrico.

3. O equipamento de controlo, pesagem, medição, monitorização e ensaio que seja essencial para assegurar a qualidade da substância ativa deve ser calibrado em conformidade com os procedimentos escritos e com um calendário estabelecido.

*Artigo 7.º***Documentação e registos**

1. O fabricante deve estabelecer e manter um sistema de documentação, bem como procedimentos escritos sobre o processo de fabrico.

Todos os documentos relacionados com o processo de fabrico devem ser elaborados, revistos, aprovados e distribuídos em conformidade com procedimentos escritos.

O fabricante deve conservar registos de, pelo menos, os seguintes elementos em relação com o processo de fabrico:

- 1) Utilização e limpeza do equipamento;
- 2) Origens das matérias-primas, dos materiais de base das substâncias ativas e dos produtos intermédios;
- 3) Controlos relativos às matérias-primas, aos materiais de base das substâncias ativas e aos produtos intermédios;
- 4) Utilização das matérias-primas, dos materiais de base das substâncias ativas e dos produtos intermédios;
- 5) Rotulagem das substâncias ativas e dos materiais de embalagem;
- 6) Instruções permanentes de produção;
- 7) Fabrico de lotes e controlo;
- 8) Controlos laboratoriais.

A emissão, a revisão, a renovação e a retirada de documentos relacionados com o processo de fabrico devem ser controladas e os registos das suas revisão, renovação e retirada devem ser mantidos.

2. Todas as atividades relacionadas com a qualidade realizadas durante o processo de fabrico devem ser registadas no momento em que são efetuadas. Qualquer desvio em relação aos procedimentos escritos referidos no artigo 7.º, n.º 1, deve ser documentado e explicado. Os desvios que afetam a qualidade da substância ativa ou que impedem a substância ativa de satisfazer as especificações a que se refere o artigo 12.º, n.º 1, devem ser objeto de um inquérito, que deve ser devidamente documentado, à semelhança das respetivas conclusões.

3. Após a realização das operações de produção e controlo, o fabricante deve conservar todos os registos respetivos durante, pelo menos, um ano a contar da data de caducidade do lote. No caso de uma substância ativa com datas de reensaio, o fabricante deve conservar registos durante, pelo menos, três anos após que o lote completo tenha sido introduzido no mercado.

*Artigo 8.º***Gestão das matérias**

1. O fabricante deve dispor de procedimentos escritos que assegurem a qualidade das matérias que dão entrada, no que respeita aos seguintes elementos:

- 1) Receção;
- 2) Identificação;

- 3) Quarantena;
 - 4) Armazenamento;
 - 5) Manuseamento;
 - 6) Colheita de amostras;
 - 7) Ensaaios;
 - 8) Aprovação;
 - 9) Rejeição.
2. O fabricante deve dispor de um sistema para avaliar os fornecedores de matérias sensíveis.

Artigo 9.º

Controlo da produção e do processo de fabrico

1. As operações de produção devem ser sujeitas a controlos a fim de monitorizar e ajustar o processo de fabrico ou verificar que a substância ativa se encontra em conformidade com as especificações de qualidade e de pureza nos termos do artigo 12.º, n.º 1. As operações de produção que são essenciais para garantir que a substância ativa satisfaz as especificações de qualidade referidas no artigo 12.º, n.º 1, devem ser efetuadas sob a supervisão visual de pessoal qualificado ou submetidas a um controlo equivalente.
2. A pesagem e a medição das matérias-primas e dos materiais de base das substâncias ativas devem ser rigorosas e ser conduzidas de um modo que não afete a sua aptidão para utilização.
3. As operações de produção, incluindo qualquer operação após purificação de produtos intermédios ou da substância ativa, devem ser efetuadas por forma a evitar que as matérias-primas, os materiais de base das substâncias ativas, os produtos intermédios e as substâncias ativas sejam contaminados por outras matérias.

Artigo 10.º

Embalagem e rotulagem

1. Os recipientes devem proporcionar uma proteção adequada contra a deterioração ou a contaminação da substância ativa a partir do momento em que a substância ativa é embalada até ao momento em que é utilizada no fabrico de medicamentos.
2. O armazenamento, a impressão e a utilização de rótulos nas embalagens das substâncias ativas devem ser controlados. Os rótulos devem conter as informações necessárias para garantir a qualidade da substância ativa.

Artigo 11.º

Introdução no mercado

Uma substância ativa apenas é introduzida no mercado após a unidade da qualidade a ter libertado para venda.

Artigo 12.º

Controlos laboratoriais

1. O fabricante deve estabelecer especificações em matéria de qualidade e pureza das substâncias ativas que fabrica e das matérias-primas, dos materiais de base das substâncias ativas e dos produtos intermédios utilizados nesse processo.
2. Devem ser efetuados ensaios laboratoriais para verificar a conformidade com as especificações a que se refere o parágrafo 1.

O fabricante deve emitir certificados de análise para cada lote de substâncias ativas, a pedido:

- a) das autoridades competentes dos Estados-Membros;
- b) dos fabricantes de substâncias ativas fornecidas direta ou indiretamente com a substância ativa com vista a tratamento ulterior, embalagem, reembalagem, rotulagem ou nova rotulagem da substância ativa;

- c) dos distribuidores e intermediários de substâncias ativas;
- d) dos fabricantes de medicamentos fornecidos direta ou indiretamente com a substância ativa.

3. O fabricante deve monitorizar a estabilidade da substância ativa através de estudos de estabilidade. Devem ser fixadas datas de caducidade ou de reensaio das substâncias ativas com base numa avaliação dos dados resultantes dos estudos de estabilidade. Devem ser mantidas amostras adequadamente identificadas da substância ativa, em conformidade com um plano de amostragem estabelecido em função do período de vida útil da substância ativa.

Artigo 13.º

Validação

O fabricante deve criar e aplicar uma política de validação para os processos e procedimentos que são essenciais para garantir que a substância ativa satisfaz as especificações de qualidade e de pureza estabelecidas em conformidade com o artigo 12.º, n.º 1.

Artigo 14.º

Controlo das alterações

1. O fabricante deve avaliar o potencial impacto sobre a qualidade da substância ativa provocado por quaisquer alterações ao processo de fabrico que possam afetar a produção e o controlo da substância ativa antes de aplicar essas alterações.
2. As alterações do processo de fabrico que afetem negativamente a qualidade da substância ativa não devem ser aplicadas.
3. O fabricante de uma substância ativa deve notificar, sem demora, os fabricantes de medicamentos aos quais fornece a substância ativa de quaisquer alterações ao processo de fabrico que possam ter impacto na qualidade da substância ativa.

Artigo 15.º

Rejeição e devoluções

1. Os lotes de substâncias ativas e de produtos intermédios não conformes às especificações estabelecidas em conformidade com o artigo 12.º, n.º 1, devem ser rejeitados, rotulados como tal e sujeitos a quarentena.
2. O fabricante que proceder a nova transformação ou modificação de lotes rejeitados de uma substância ativa que não cumpram o disposto nas especificações, ou que recupere matérias-primas e solventes para reutilização no processo de fabrico, deve respeitar os procedimentos estabelecidos em conformidade com o artigo 7.º, n.º 1, e deve proceder a controlos adequados, a fim de assegurar que:
 - a) a substância ativa retransformada ou modificada satisfaz as especificações de qualidade estabelecidas nos termos do artigo 12.º, n.º 1;
 - b) as matérias-primas e os solventes recuperados são adequados à utilização a que se destinam no processo de fabrico.
3. As substâncias ativas devolvidas devem ser identificadas como tal e sujeitas a quarentena.

Artigo 16.º

Queixas e retirada do mercado

1. O fabricante deve registar e investigar todas as queixas relacionadas com a qualidade.
2. O fabricante deve estabelecer procedimentos para a retirada de substâncias ativas do mercado.
3. Caso a substância ativa retirada constitua uma grave ameaça para a saúde pública, o fabricante deve informar imediatamente as autoridades competentes.

*Artigo 17.º***Subcontratação**

1. As operações de fabrico, ou relacionadas com o fabrico, a realizar em nome do fabricante da substância ativa por outra parte (a seguir, «o subcontratante») devem ser objeto de um contrato escrito.

O contrato deve especificar claramente as responsabilidades do subcontratante no que respeita às boas práticas de fabrico.

2. O fabricante da substância ativa deve assegurar-se de que as operações efetuadas por um subcontratante cumprem as boas práticas de fabrico.

3. As operações de fabrico, ou relacionadas com o fabrico, confiadas a um subcontratante não podem ser subcontratadas a terceiros sem o consentimento escrito do fabricante da substância ativa.

*Artigo 18.º***Reembalagem**

Nos casos em que a substância ativa é reembalada por um fabricante num recipiente que difere do original em termos de volume, ou do material com que é fabricado, ou da sua opacidade à luz, o fabricante deve realizar estudos de estabilidade da substância ativa e atribuir-lhe um prazo de caducidade ou de reensaio com base nesses estudos.

*Artigo 19.º***Entrada em vigor**

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

O presente regulamento é aplicável a partir de 25 de maio de 2015.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 28 de maio de 2014.

Pela Comissão

O Presidente

José Manuel BARROSO
