2025/2154

27.10.2025

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2025/2154 DA COMISSÃO

de 17 de outubro de 2025

que estabelece boas práticas de fabrico de substâncias ativas utilizadas como materiais de base em medicamentos veterinários em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

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

Tendo em conta o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE ([1]), nomeadamente o artigo 93.º, n.º 2,

Considerando o seguinte:

(1) Em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6, os medicamentos veterinários fabricados na União, incluindo os destinados à exportação, bem como os medicamentos veterinários importados para a União, devem ser fabricados em conformidade com as boas práticas de fabrico e conter como materiais de base apenas substâncias ativas que tenham sido fabricadas de acordo com as boas práticas de fabrico de substâncias ativas.

(2) A Comissão deve adotar as boas práticas de fabrico de substâncias ativas utilizadas como materiais de base em medicamentos veterinários («substâncias ativas») aplicáveis na União. As boas práticas de fabrico aplicáveis na União devem continuar a estar alinhadas com as normas internacionais pertinentes.

(3) O cumprimento dos requisitos em matéria de boas práticas de fabrico de substâncias ativas aplicáveis na União deve ser assegurado pelos fabricantes de substâncias ativas («fabricantes»). Para evitar restrições ao desenvolvimento de novos conceitos ou tecnologias, os fabricantes de substâncias ativas só devem ser autorizados a aplicar abordagens alternativas às estabelecidas no presente regulamento se puderem demonstrar que a abordagem alternativa é capaz de cumprir os mesmos objetivos e que a qualidade e a pureza das substâncias ativas são asseguradas.

(4) O fabrico de substâncias ativas estéreis apresenta riscos específicos que devem ser abordados com vista a garantir a qualidade dessas substâncias ativas. Para o efeito, a esterilização e o processamento assético de substâncias ativas estéreis devem ser efetuados em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo I do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 da Comissão ([2]) que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

(5) O fabrico de substâncias ativas de origem biológica apresenta características específicas que devem ser consideradas com vista a garantir a qualidade dessas substâncias ativas. Para o efeito, devem ser aplicados, se for caso disso, os requisitos estabelecidos no anexo II do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

(6) O fabrico de substâncias ativas de origem vegetal apresenta características específicas que devem ser consideradas com vista a garantir a qualidade dessas substâncias ativas. Para o efeito, devem ser aplicados, se for caso disso, os requisitos estabelecidos no anexo III do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

([1]) JO L 4 de 7.1.2019, p. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 da Comissão, de 17 de outubro de 2025, que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI:http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) As substâncias ativas utilizadas em medicamentos veterinários parasiticidas para as espécies-alvo de abelhas e as substâncias ativas utilizadas em medicamentos veterinários contra os ectoparasitas para aplicação externa são frequentemente produzidas para utilização noutros tipos de produtos e a quantidade necessária para a produção de medicamentos veterinários é demasiado pequena para ser economicamente viável. A fim de garantir a disponibilidade de medicamentos veterinários parasiticidas para as abelhas e de medicamentos veterinários contra os ectoparasitas, o presente regulamento não deve ser aplicável à produção dessas substâncias ativas. No entanto, o respetivo processo de fabrico deve ser adequado com vista a assegurar a qualidade e a pureza das substâncias ativas. Além disso, devem ser cumpridas as especificações previstas pelo fabricante do medicamento veterinário.

(8) Sempre que exista um processo contínuo desde o aprovisionamento ou o isolamento de uma substância ativa a partir de uma fonte biológica até ao fabrico do produto acabado, como no caso dos medicamentos veterinários constituídos por células, vacinas de vetor viral ou fagos, todo o processo de fabrico está sujeito ao Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, pelo que o presente regulamento não deve ser aplicável a esses medicamentos.

(9) Sempre que exista um processo contínuo desde o fabrico de uma substância ativa gasosa até ao fabrico do produto acabado, todo o processo de fabrico está sujeito ao Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, pelo que o presente regulamento não deve ser aplicável a esses produtos.

(10) Os fabricantes devem assegurar a identidade, a integridade, a rastreabilidade e a qualidade consistente das substâncias ativas durante a sua produção. Para cumprir este objetivo, os fabricantes devem implementar um sistema abrangente de gestão da qualidade.

(11) Através de revisões da qualidade do produto, os fabricantes devem verificar a consistência dos processos existentes e a adequação das especificações atuais, detetar tendências e identificar melhorias nos produtos e processos. Se for caso disso, o resultado dessas revisões deverá conduzir à aplicação de medidas corretivas ou preventivas.

(12) A fim de garantir que as substâncias ativas cumprem as normas de qualidade exigidas, os termos da autorização de introdução no mercado e as boas práticas de fabrico, os fabricantes devem realizar autoinspeções periódicas.

(13) Para assegurar a qualidade das substâncias ativas, os fabricantes devem dispor de pessoal competente em número suficiente, com responsabilidades claramente definidas. Deve ser ministrada ao pessoal formação inicial e contínua relevante para as tarefas que lhe são atribuídas.

(14) Devem ser sempre mantidas normas de higiene adequadas durante o processo de fabrico.

(15) Com vista a assegurar a sua qualidade das substâncias ativas, os fabricantes devem dispor de instalações e equipamentos adequados para o fabrico e controlo das substâncias ativas, bem como de instalações adequadas para o armazenamento dos materiais e produtos. Essas instalações e equipamento devem ser devidamente mantidos. A qualificação e a validação das instalações e do equipamento, incluindo os serviços públicos essenciais e os sistemas utilizados durante o fabrico de substâncias ativas, devem ser definidos como um requisito básico das boas práticas de fabrico.

(16) A fim de garantir que a utilização de sistemas informáticos não aumenta os riscos para a qualidade das substâncias ativas, devem ser estabelecidos determinados requisitos para a utilização desses sistemas.

(17) Deve ser estabelecido um sistema de documentação abrangente como componente essencial do sistema de gestão da qualidade. O sistema de documentação deve garantir a definição de instruções e especificações adequadas, incluindo controlos e procedimentos de monitorização pertinentes, com vista a assegurar a qualidade das substâncias ativas. Além disso, o sistema de documentação deve assegurar que todas as atividades suscetíveis de afetar, direta ou indiretamente, a qualidade das substâncias ativas são devidamente registadas e que a integridade dos dados é mantida ao longo de todo o período de conservação pertinente.

(18) Devem ser estabelecidos requisitos relativos ao manuseamento de materiais e produtos, à qualificação dos fornecedores, à prevenção da contaminação cruzada e às operações de acondicionamento.

(19) A produção e os controlos durante o fabrico devem ser realizados de modo a garantir a qualidade da substância ativa e dos respetivos produtos intermédios.

(20) Devem ser aplicados procedimentos de controlo laboratorial para assegurar que os materiais não são libertados para utilização, nem os produtos para fornecimento, enquanto a sua qualidade não tiver sido verificada. O controlo laboratorial deve, assim, abranger a amostragem, as especificações e os testes, bem como as medidas organizativas, a documentação e os procedimentos de libertação.

(21) É essencial que a amostragem seja correta para garantir a qualidade dos produtos fabricados. As amostras de referência devem ser conservadas como registo do lote da substância ativa e para avaliação em caso de investigações relativas à qualidade.

(22) Com vista a assegurar que os problemas de qualidade são rapidamente identificados e resolvidos, os fabricantes devem criar um sistema para registar e investigar suspeitas de defeitos de qualidade e reclamações relacionadas com a qualidade. Além disso, devem ser criados procedimentos para lidar com as recolhas de produtos.

(23) Para assegurar que a subcontratação de atividades relacionadas com o fabrico e o controlo de substâncias ativas não aumenta os riscos para a qualidade das mesmas, devem ser definidos determinados requisitos. Concretamente, a subcontratação deve ser feita por escrito e deve existir uma delimitação clara das responsabilidades de cada parte.

(24) O fabrico de determinados tipos de substâncias ativas merece especial atenção. Devem ser aplicados requisitos adicionais ao fabrico de substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios por cultura celular ou fermentação e ao fabrico de substâncias ativas gasosas. Afigura-se, pois, necessário estabelecer determinados ajustamentos aos requisitos relativos às boas práticas de fabrico ou, quando aplicável, requisitos adicionais para esses produtos.

(25) Embora os requisitos relativos às boas práticas de fabrico estabelecidos no presente regulamento continuem a estar alinhados com os requisitos aplicáveis nos termos da Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([3]), deve ser concedido tempo às autoridades competentes e às partes interessadas para se familiarizarem com as disposições do presente regulamento. A sua aplicação deve, por conseguinte, ser diferida.

(26) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1.º

Objeto e âmbito de aplicação

1. O presente regulamento estabelece os requisitos de boas práticas de fabrico de substâncias ativas utilizadas como materiais de base em medicamentos veterinários («substâncias ativas»).

2. O presente regulamento é aplicável ao fabrico de substâncias ativas estéreis apenas até ao ponto imediatamente anterior à esterilização da substância ativa. A esterilização e o processamento assético devem ser efetuados em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo I do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

([3]) Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários (JO L 311 de 28.11.2001, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. O fabrico de substâncias ativas biológicas deve cumprir os requisitos adicionais estabelecidos no anexo II do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, com exceção das substâncias ativas referidas no n.º 7.

4. O fabrico de substâncias ativas à base de plantas está sujeito aos requisitos adicionais estabelecidos no anexo III do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

5. O presente regulamento, com exceção do capítulo XVII, é aplicável aos fabricantes de substâncias ativas que não as substâncias referidas no n.º 7 do presente artigo.

6. O capítulo XVII é aplicável às entidades envolvidas no reacondicionamento ou na reetiquetagem de substâncias ativas que não as referidas no n.º 7 do presente artigo.

7. O presente regulamento não é aplicável às seguintes substâncias ativas:

a) Substâncias ativas a utilizar em medicamentos veterinários parasiticidas para as espécies-alvo de abelhas;

b) Substâncias ativas a utilizar em medicamentos veterinários contra os ectoparasitas para aplicação externa em animais;

c) Substâncias ativas biológicas para as quais existe um processo contínuo desde o aprovisionamento ou o isolamento da substância ativa a partir de uma fonte biológica até ao fabrico do produto acabado;

d) Gases para os quais existe um fabrico contínuo e não é possível o armazenamento intermédio do gás entre o fabrico da substância ativa e o fabrico do medicamento veterinário.

8. O capítulo VII não é aplicável à produção de substâncias ativas gasosas efetuada por separação do ar.

9. Os artigos 48.º e 49.º não são aplicáveis à produção de substâncias ativas gasosas cujos estudos de estabilidade iniciais tenham sido substituídos por dados bibliográficos.

10. O artigo 50.º não é aplicável à produção de substâncias ativas gasosas, salvo indicação em contrário.

11. Embora o cumprimento dos requisitos estabelecidos no presente regulamento demonstre a conformidade com as boas práticas de fabrico, o fabricante de substâncias ativas («fabricante») pode aplicar abordagens alternativas aos requisitos previstos no presente regulamento quando estiver devidamente justificado que a abordagem alternativa é capaz de cumprir os mesmos objetivos e que a qualidade e a pureza da substância ativa são asseguradas.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

1) «Assinado», 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 avançada, na aceção do artigo 3.º, ponto 11), do Regulamento (UE) n.º 910/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho ([4]);

2) «Gestão dos riscos para a qualidade», um processo sistemático de avaliação, controlo, comunicação e verificação dos riscos para a qualidade da substância ativa, aplicado tanto de forma proativa como retrospetiva;

3) «Produto intermédio», um material produzido durante as fases de processamento de uma substância ativa que é objeto de novas alterações moleculares ou purificação antes de se tornar uma substância ativa;

([4]) Regulamento (UE) n.º 910/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de julho de 2014, relativo à identificação eletrónica e aos serviços de confiança para as transações eletrónicas no mercado interno e que revoga a Diretiva 1999/93/CE (JO L 257 de 28.8.2014, p. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) «Qualificação», o processo de demonstração de que as entidades, as instalações, o equipamento, os serviços públicos essenciais, os sistemas ou os materiais são adequados para a tarefa pretendida e podem produzir os resultados esperados;

5) «Controlos durante o fabrico», as verificações realizadas durante a produção para monitorizar e, se necessário, ajustar o processo de modo a assegurar que o produto intermédio ou a substância ativa está em conformidade com as especificações exigidas;

6) «Validação», o processo de demonstração de que um método ou processo é adequado à utilização a que se destina;

7) «Lote», uma quantidade definida de materiais ou produtos que são submetidos ao(s) mesmo(s) processo(s), de modo que se possa presumir a sua homogeneidade. No caso do fabrico contínuo, um lote corresponde a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade pretendida;

8) «Matéria-prima», materiais de base, reagentes e solventes destinados a serem utilizados na produção de produtos intermédios ou substâncias ativas;

9) «Área», um espaço. Um conjunto específico de salas no interior de um edifício associado ao fabrico de um ou mais produtos que tenha uma unidade comum de tratamento do ar é considerado uma área única;

10) «Contaminação cruzada», a contaminação de um material ou de um produto com outro material ou produto;

11) «Quarentena», o isolamento — físico ou por outros meios efetivos — de materiais, produtos intermédios ou substâncias ativas enquanto se aguarda uma decisão sobre a sua libertação ou recusa;

12) «Reprocessamento», a introdução de um produto intermédio ou de uma substância ativa, incluindo um(a) não conforme com as normas ou especificações, de novo no processo de fabrico e a repetição de uma fase de cristalização ou de outras fases adequadas de manipulação química ou física que façam parte do processo de fabrico estabelecido; não inclui a continuação de uma fase do processo depois de um teste de controlo durante o fabrico ter demonstrado que essa fase está incompleta;

13) «Campanha de fabrico», o fabrico sequencial de uma série de lotes do mesmo produto num determinado período, seguido do cumprimento rigoroso de medidas de controlo preestabelecidas antes da transferência para outro produto. A utilização do mesmo equipamento para produtos distintos é possível nas campanhas de fabrico, desde que sejam aplicadas medidas de controlo adequadas;

14) «Produto a granel», qualquer produto para o qual se tenham concluído todas as fases de processamento até ao acondicionamento final, mas não incluindo o acondicionamento final;

15) «Mistura», o processo de combinar materiais que cumprem as mesmas especificações para produzir um produto intermédio homogéneo ou uma substância ativa homogénea;

16) «Padrão de referência primário», uma substância que, através de um vasto conjunto de testes analíticos, se demonstrou ser um material autêntico de elevada pureza e que é obtida a partir de uma fonte oficialmente reconhecida, ou preparada por síntese independente, ou obtida a partir de material de produção existente de elevada pureza, ou preparada por purificação posterior do material de produção existente;

17) «Padrão de referência secundário», uma substância de qualidade e pureza estabelecidas, tal como demonstrado por comparação com um padrão de referência primário, utilizada como padrão de referência para análises laboratoriais de rotina;

18) «Amostra de referência», uma amostra de um lote de materiais utilizados no fabrico das substâncias ativas utilizadas como materiais de base nos medicamentos veterinários que é armazenada para efeitos de análise, se for caso disso, durante o prazo de validade do lote em causa;

19) «Retransformação», o processo de submeter um produto intermédio ou uma substância ativa que não esteja em conformidade com as normas ou especificações a uma ou mais fases de processamento diferentes do processo de fabrico estabelecido a fim de obter um produto intermédio ou uma substância ativa de qualidade aceitável;

20) «Licor-mãe», o líquido residual que permanece após os processos de cristalização ou isolamento;

21) «Fermentação clássica», os processos que utilizam microrganismos existentes na natureza ou modificados por métodos convencionais, como a irradiação ou a mutagénese química, para produzir substâncias ativas utilizadas como materiais de base.

Artigo 3.º

Ponto de partida para o fabrico de substâncias ativas

1. O ponto de partida em que começa o fabrico de uma substância ativa é determinado em conformidade com o anexo do presente regulamento. As razões para a abordagem aplicada devem ser documentadas.

2. A partir do ponto determinado em conformidade com o n.º 1, são aplicáveis os requisitos estabelecidos no presente regulamento.

CAPÍTULO II

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Artigo 4.º

Implementação de um sistema de gestão da qualidade

1. Os fabricantes devem dispor de um sistema de gestão da qualidade abrangente concebido para garantir a qualidade das substâncias ativas.

2. A observância das boas práticas de fabrico e dos termos da autorização de introdução no mercado, quando aplicável, constitui uma parte essencial do sistema de gestão da qualidade.

Artigo 5.º

Requisitos do sistema de gestão da qualidade

1. A conceção do sistema de gestão da qualidade deve basear-se nos seguintes princípios de gestão dos riscos:

a) A avaliação dos riscos para a qualidade baseia-se no conhecimento científico e na experiência adquirida com o processo e, em última análise, está ligada à proteção do utilizador e à segurança dos animais tratados;

b) O nível de esforço, formalidade e documentação do processo de gestão dos riscos para a qualidade é proporcional ao nível de risco.

2. O fabricante deve documentar o sistema de gestão da qualidade e monitorizar a sua eficácia.

3. O sistema de gestão da qualidade deve especificar:

a) A estrutura organizativa do fabricante;

b) Os procedimentos, processos, recursos e atividades necessários para garantir a qualidade e a pureza da substância ativa;

c) As pessoas autorizadas a libertar substâncias ativas e respetivos produtos intermédios.

4. O sistema de gestão da qualidade deve garantir que:

a) Existe pessoal em número suficiente, com as qualificações necessárias e formação adequada, e existe uma clara repartição de responsabilidades, incluindo responsabilidades de gestão;

b) Existe uma unidade de qualidade, independente da produção, que cumpre tanto as responsabilidades em matéria de garantia da qualidade como de controlo da qualidade;

c) As instalações e o equipamento são adequados à utilização a que se destinam e são objeto de manutenção adequada;

d) Todas as atividades relacionadas com a qualidade são registadas no momento em que são realizadas e os registos identificam a pessoa que efetua a inscrição no registo;

e) Existe um sistema de documentação adequado que garante que são estabelecidas as devidas especificações para os materiais utilizados no fabrico da substância ativa e dos respetivos produtos intermédios, que os procedimentos de produção e de controlo da qualidade estão claramente definidos e que são mantidos registos adequados;

f) O processo de fabrico é sistematicamente revisto de modo a garantir que é capaz de fornecer de forma consistente um produto da qualidade exigida, em conformidade com as especificações pertinentes;

g) São realizados controlos adequados, incluindo controlos e validações durante o fabrico;

h) Os resultados da monitorização do produto e do processo são tidos em conta no contexto da libertação de lotes e na investigação de desvios;

i) São identificados os defeitos de qualidade, desvios e outros problemas ou ocorrências invulgares que possam ter impacto na qualidade da substância ativa, são investigadas as causas e tomadas as medidas corretivas e/ou preventivas adequadas;

j) São adotadas disposições para a avaliação prospetiva das mudanças previstas e a sua aprovação antes da execução, tendo em conta os requisitos regulamentares aplicáveis, bem como para a avaliação das mudanças executadas (controlo das mudanças);

k) Nenhum material é libertado ou utilizado antes da conclusão satisfatória da avaliação pela unidade de qualidade, a menos que existam sistemas adequados que permitam essa utilização;

l) Existem procedimentos para notificar atempadamente a direção sobre as inspeções regulamentares, as deficiências graves em termos de boas práticas de fabrico, os defeitos dos produtos e as ações conexas;

m) Existe um processo de autoinspeção e/ou auditoria da qualidade que avalia regularmente a eficácia do sistema de gestão da qualidade.

Artigo 6.º

Responsabilidades da unidade de qualidade

1. A unidade de qualidade é responsável tanto pela garantia da qualidade como pelo controlo da qualidade.

2. As responsabilidades da unidade de qualidade incluem, nomeadamente, os seguintes elementos:

a) A libertação ou rejeição de substâncias ativas e respetivos produtos intermédios;

b) A criação de um sistema de libertação ou rejeição de matérias-primas, produtos intermédios e materiais de acondicionamento e de rotulagem;

c) A revisão dos registos relativos à produção dos lotes e aos controlos laboratoriais em relação aos parâmetros críticos do processo antes da libertação da substância ativa;

d) A aprovação de:

   i) especificações e instruções permanentes de produção,

   ii) procedimentos que possam afetar a qualidade das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios,

   iii) fabricantes contratados de produtos intermédios e substâncias ativas,

   iv) mudanças que eventualmente afetem a qualidade das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios;

e) Revisão e aprovação de todos os documentos pertinentes relacionados com a qualidade;

f) A garantia de que:

   i) os desvios críticos são investigados e resolvidos,

   ii) são realizadas autoinspeções e/ou auditorias internas,

   iii) as reclamações relacionadas com a qualidade são investigadas e resolvidas,

   iv) são utilizados sistemas eficazes para manter e calibrar os equipamentos críticos,

v) os materiais são adequadamente testados e os resultados são comunicados,

vi) se for caso disso, estão disponíveis dados de estabilidade que justifiquem o reensaio de substâncias ativas ou produtos intermédios;

g) A realização das revisões da qualidade do produto referidas no artigo 8.º.

3. As responsabilidades da unidade de qualidade devem ser documentadas por escrito e não podem ser delegadas.

Artigo 7.º

Responsabilidades da unidade de produção

As responsabilidades pelas atividades de produção são documentadas por escrito e incluem, pelo menos, os seguintes elementos:

— a preparação, revisão, aprovação e distribuição das instruções para a produção de substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios em conformidade com procedimentos escritos,

— a produção de substâncias ativas e, se for caso disso, de produtos intermédios em conformidade com instruções previamente aprovadas,

— a revisão de todos os registos relativos à produção dos lotes e a garantia de que foram concluídos e assinados,

— a comunicação e avaliação de todos os desvios de produção, a investigação de desvios críticos e o registo das conclusões,

— a limpeza e, se for caso disso, desinfeção das instalações de produção,

— a realização das calibrações e a manutenção dos respetivos registos,

— a manutenção das instalações e do equipamento e a manutenção dos respetivos registos,

— a revisão e aprovação dos protocolos e relatórios de validação,

— a avaliação das mudanças propostas dos produtos, processos ou equipamentos,

— a garantia da qualificação de instalações e equipamentos novos e modificados.

Artigo 8.º

Revisões da qualidade do produto

1. As revisões da qualidade do produto são realizadas e documentadas anualmente para cada substância ativa, tendo em conta revisões anteriores, e incluem, pelo menos, uma revisão dos seguintes elementos:

a) Os controlos críticos durante o fabrico e os resultados dos testes críticos da substância ativa;

b) Todos os lotes não conformes com as especificações estabelecidas;

c) Todos os desvios críticos ou não conformidades e respetiva investigação;

d) Todas as mudanças efetuadas do processo de fabrico ou dos métodos analíticos;

e) Os resultados do programa de monitorização da estabilidade;

f) Todas as devoluções, reclamações e recolhas de produtos relacionados com a qualidade;

g) A adequação das medidas corretivas.

2. Os resultados da revisão da qualidade do produto devem ser avaliados, devendo determinar-se se são necessárias medidas corretivas e/ou preventivas. Os motivos para as medidas corretivas devem ser documentados e as medidas corretivas acordadas devem ser aplicadas dentro do prazo fixado e de maneira eficaz.

Artigo 9.º

Autoinspeção

1. Devem ser realizadas autoinspeções periódicas para monitorizar a aplicação das disposições relativas ao pessoal, às instalações, ao equipamento, à documentação, à produção, ao controlo da qualidade, ao sistema de gestão da qualidade, à libertação de lotes e às disposições para tratar as reclamações relacionadas com a qualidade e as recolhas de produtos.

2. As autoinspeções devem verificar a pertinência das disposições referidas no n.º 1, garantindo que as substâncias ativas cumprem as normas de qualidade exigidas e as boas práticas de fabrico.

3. As autoinspeções devem ser registadas. Os relatórios devem incluir as observações feitas e, se for caso disso, propostas de medidas corretivas. As ações subsequentes devem ser igualmente registadas.

CAPÍTULO III

PESSOAL

Artigo 10.º

Requisitos gerais aplicáveis ao pessoal

1. Em cada local de fabrico, deve ser assegurado pessoal em número suficiente, com as qualificações e a experiência prática necessárias, tendo em conta as operações previstas. As responsabilidades individuais do pessoal devem ser claramente definidas.

2. Os consultores devem possuir habilitações, formação e experiência adequadas à matéria sobre a qual prestam aconselhamento. Devem ser conservados registos das respetivas qualificações e do tipo de serviço prestado.

Artigo 11.º

Formação

1. Todo o pessoal recebe formação inicial e contínua relevante para as tarefas que lhe forem atribuídas. É ministrada formação sobre o sistema de gestão da qualidade e as boas práticas de fabrico ao pessoal cujas funções implicam a sua presença nas áreas de produção e armazenamento ou nos laboratórios de controlo. O pessoal que trabalha em áreas em que exista risco de contaminação, como áreas limpas ou áreas onde são manuseados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber formação específica. A formação abrange igualmente os programas de higiene referidos no artigo 12.º.

2. A eficácia prática da formação deve ser avaliada periodicamente. Devem ser conservados registos das formações.

Artigo 12.º

Higiene

1. Devem ser instituídos programas de higiene pormenorizados, adaptados às diferentes necessidades de cada local de fabrico. Esses programas abrangem procedimentos relativos à saúde, à higiene e ao vestuário do pessoal. Deve ser prestada especial atenção às medidas de higiene aplicáveis ao fabrico de preparações estéreis e biológicas. Os procedimentos de higiene devem ser rigorosamente seguidos por qualquer pessoa que entre nas áreas de produção e de controlo.

2. As pessoas afetadas por uma doença infecciosa ou que tenham lesões abertas na superfície exposta do corpo não devem participar em atividades suscetíveis de comprometer a segurança ou a qualidade das substâncias ativas.

3. Qualquer pessoa que entre nas áreas de fabrico deve envergar vestuário de proteção adequado às operações a realizar, devendo este ser substituído sempre que necessário. O vestuário e a sua qualidade devem ser adequados ao processo e à classe da área de trabalho. O vestuário deve ser utilizado de forma a proteger o produto contra o risco de contaminação.

4. Deve evitar-se o contacto direto entre o operador e o produto exposto, bem como com qualquer parte do equipamento que entre em contacto com os produtos.

5. É proibido comer, beber, mascar ou fumar, bem como armazenar alimentos, bebidas ou produtos de tabaco nas áreas de produção e de armazenamento.

CAPÍTULO IV

INSTALAÇÕES

Artigo 13.º

Requisitos gerais aplicáveis às instalações

1. As instalações utilizadas para o fabrico de substâncias ativas devem ser adequadas às operações a que se destinam. Em especial, as instalações devem ser concebidas ou adaptadas, equipadas, utilizadas, limpas e mantidas de modo a minimizar a possibilidade de contaminação por agentes estranhos e contaminação cruzada e o risco de erros, bem como qualquer efeito adverso na qualidade das substâncias ativas.

2. O fluxo de materiais e de pessoal nas instalações é concebido de modo a evitar trocas acidentais ou contaminação.

3. Devem existir áreas ou sistemas de controlo para as seguintes ações:

a) Receção, identificação, amostragem e quarentena dos materiais recebidos que aguardam libertação ou rejeição;

b) Operações de produção;

c) Operações laboratoriais;

d) Operações de acondicionamento e rotulagem;

e) Quarentena de substâncias ativas e respetivos produtos intermédios antes da libertação ou rejeição;

f) Amostragem das substâncias ativas e dos respetivos produtos intermédios;

g) Armazenamento dos materiais libertados;

h) Conservação de materiais rejeitados antes do seu destino final (por exemplo, devolução, reprocessamento ou destruição).

4. O pessoal deve ter acesso a instalações sanitárias e de higiene adequadas. As instalações sanitárias são mantidas em estado limpo e equipadas com água quente e fria, consoante o caso, sabão ou detergente e secadores de mãos ou toalhas de utilização única. As instalações sanitárias e de higiene devem estar separadas das áreas de fabrico.

5. Quando necessário, devem existir instalações adequadas para tomar duche ou mudar de roupa.

6. As áreas e operações de laboratório devem, em geral, ser separadas das áreas de produção.

7. Em derrogação do n.º 6, as áreas de laboratório podem estar situadas nas áreas de produção, desde que estejam preenchidas as seguintes condições:

a) As operações do processo de produção não têm repercussões negativas na exatidão das medições laboratoriais;

b) O laboratório e as suas operações não têm repercussões negativas no processo de produção nem nas substâncias ativas ou nos respetivos produtos intermédios.

8. Todos os serviços públicos essenciais que afetem a qualidade do produto (por exemplo, vapor, gases, ar comprimido, aquecimento, ventilação e ar condicionado) devem ser qualificados e monitorizados. Devem ser tomadas medidas sempre que os limites aplicáveis a esses serviços públicos essenciais são excedidos. Devem estar disponíveis desenhos relativos a esses serviços públicos essenciais.

9. Sempre que necessário, existem sistemas adequados de ventilação, filtração do ar e exaustão. Esses sistemas são concebidos e construídos de modo a minimizar os riscos de contaminação e contaminação cruzada e incluem equipamentos para o controlo da pressão do ar, dos microrganismos, se for caso disso, da poeira, da humidade e da temperatura, em função da fase de fabrico. Deve ser prestada especial atenção à minimização dos riscos de contaminação e contaminação cruzada nas áreas em que as substâncias ativas são expostas ao ambiente.

10. Em caso de recirculação do ar para as áreas de produção, devem ser tomadas medidas adequadas para controlar os riscos de contaminação e contaminação cruzada.

11. As canalizações fixas devem ser devidamente identificadas através da identificação de linhas individuais, documentação, sistemas informáticos de controlo ou por meios alternativos.

12. Os drenos devem ter dimensões adequadas e, se for caso disso, dispor de uma barreira de ar ou de um dispositivo adequado para impedir o refluxo de líquido residual.

13. Deve existir iluminação adequada em todas as áreas para facilitar a limpeza, a manutenção e o bom funcionamento.

14. As águas residuais, os detritos e outros resíduos presentes nos edifícios e na área circundante imediata e provenientes dos mesmos devem ser eliminados de forma segura, atempada e higiénica. Os recipientes e canalizações de resíduos devem estar claramente rotulados.

15. Deve ser elaborado um dossiê principal do local para cada local de fabrico, que deve fornecer uma descrição de alto nível das instalações, das atividades realizadas no local de fabrico e do sistema de qualidade implementado. O dossiê principal do local deve seguir o modelo previsto no anexo VI do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

Artigo 14.º

Água

1. A água utilizada no processo de fabrico de substâncias ativas deve ser adequada à utilização a que se destina.

2. Salvo justificação em contrário, a água utilizada no fabrico de substâncias ativas tem, pelo menos, qualidade equivalente à da água potável.

3. Quando a qualidade da água potável é insuficiente para garantir a qualidade da substância ativa e são necessárias especificações mais rigorosas em matéria de qualidade da água, devem ser estabelecidas especificações adequadas em matéria de propriedades físicas, químicas e microbiológicas, organismos indesejáveis e endotoxinas.

4. Quando a água utilizada no fabrico de substâncias ativas é tratada pelo fabricante para alcançar uma qualidade definida, o processo aplicado à água deve ser validado e monitorizado e devem ser fixados limites de ação para garantir a qualidade da água.

5. A água utilizada nas fases finais de isolamento e purificação na produção de uma substância ativa não estéril destinada à produção de um medicamento veterinário estéril deve ser monitorizada e controlada no que respeita às contagens microbianas totais, aos organismos indesejáveis e às endotoxinas.

Artigo 15.º

Contenção

1. A menos que se definam e mantenham procedimentos validados de inativação e limpeza, utilizam-se áreas de produção específicas sempre que estejam em causa materiais de natureza infecciosa ou de elevada atividade farmacológica ou toxicidade.

2. São estabelecidas e aplicadas medidas adequadas para evitar a contaminação cruzada, nomeadamente de pessoal ou materiais que circulem entre diferentes áreas.

3. As atividades de produção (incluindo pesagem, moagem ou acondicionamento) de materiais não farmacêuticos altamente tóxicos, como biocidas e produtos fitofarmacêuticos, não podem ser realizadas em instalações que estejam a ser utilizadas para a produção de substâncias ativas.

4. O manuseamento e o armazenamento de materiais não farmacêuticos altamente tóxicos são separados dos das substâncias ativas.

5. É utilizado um sistema de qualidade abrangente e eficaz que inclui controlos da qualidade e gestão dos riscos para a qualidade adequados, a fim de determinar a necessidade e a medida em que as áreas de produção podem ser utilizadas para a produção de múltiplas substâncias ativas e para mitigar o risco de contaminação.

Artigo 16.º

Desinfeção e manutenção

1. São estabelecidos procedimentos escritos que atribuem a responsabilidade pela desinfeção e descrevem os calendários, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a utilizar na limpeza de edifícios e instalações.

2. São estabelecidos procedimentos escritos para a utilização de rodenticidas, inseticidas, fungicidas, agentes fumigantes e agentes de limpeza e de desinfeção adequados para evitar a contaminação de equipamentos, matérias-primas, materiais de acondicionamento ou rotulagem e substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios.

CAPÍTULO V

EQUIPAMENTO

Artigo 17.º

Conceção e construção

1. Os equipamentos utilizados nas operações de fabrico de substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios devem satisfazer as seguintes condições:

a) Ter a conceção e o tamanho adequados e estar devidamente situados e qualificados para a utilização a que se destinam;

b) Ser limpos, desinfetados, se for caso disso, e objeto de manutenção;

c) Ser construídos de modo que as superfícies de contacto não alterem a qualidade dos produtos além das especificações estabelecidas para a substância ativa;

d) Ser utilizados dentro da sua gama operacional qualificada.

2. O equipamento principal e as linhas de processamento instaladas de forma permanente utilizados durante a produção das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios devem ser devidamente identificados.

3. As substâncias necessárias ao funcionamento do equipamento utilizado em operações de fabrico, como lubrificantes, fluidos de aquecimento ou fluidos refrigerantes, não podem entrar em contacto com as substâncias ativas ou os respetivos produtos intermédios. Qualquer desvio deste requisito deve ser avaliado, para verificar se não existem efeitos prejudiciais em termos de adequação das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios para os fins a que se destinam. Sempre que possível, são utilizados lubrificantes e óleos de qualidade alimentar durante a operação do equipamento utilizado nas operações de fabrico.

4. Quando adequado, utilizam-se equipamentos fechados ou de contenção. Se é utilizado equipamento aberto, ou quando se abre o equipamento, são tomadas as precauções adequadas para minimizar o risco de contaminação.

5. O fabricante deve assegurar a conservação de desenhos atualizados do equipamento utilizado nas operações de fabrico e das instalações críticas, como instrumentos e serviços públicos essenciais.

Artigo 18.º

Manutenção e limpeza

1. Cabe aos fabricantes definir:

a) Calendários e procedimentos, incluindo a atribuição de responsabilidades, para a manutenção do equipamento utilizado nas operações de fabrico;

b) Procedimentos escritos para a limpeza do equipamento e a sua posterior libertação para utilização no fabrico de substâncias ativas e respetivos produtos intermédios.

2. Os procedimentos de limpeza devem ser suficientemente pormenorizados para permitir a limpeza de cada tipo de equipamento de forma reprodutível e eficaz e devem incluir a descrição do seguinte:

a) A atribuição de responsabilidades para a limpeza do equipamento;

b) Os calendários de limpeza, incluindo, se for caso disso, calendários de desinfeção;

c) Os métodos e materiais, incluindo a diluição dos agentes de limpeza utilizados para limpar o equipamento;

d) As instruções para a desmontagem e a remontagem de cada artigo do equipamento, para assegurar a limpeza adequada, se for caso disso;

e) As instruções para a remoção ou obliteração da identificação do lote anterior;

f) As instruções para a proteção do equipamento limpo contra a contaminação antes da sua utilização;

g) A inspeção do equipamento para verificar se está limpo imediatamente antes da sua utilização, se tal for viável;

h) O tempo máximo que pode decorrer entre a conclusão do processamento e a limpeza do equipamento, se for caso disso.

3. O equipamento e os utensílios devem ser limpos, armazenados e, se for caso disso, desinfetados ou esterilizados, a fim de evitar a contaminação ou a transferência de material suscetível de alterar a qualidade das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios além das especificações estabelecidas.

4. Se o equipamento for destinado à produção contínua ou a campanhas de fabrico de lotes sucessivos da mesma substância ativa ou produto intermédio, o equipamento deve ser limpo a intervalos adequados para impedir a acumulação e a transferência de contaminantes.

5. O equipamento que não esteja afeto à produção contínua ou a campanhas de fabrico de lotes sucessivos da mesma substância ativa ou produto intermédio devem ser limpos entre a produção de materiais diferentes, a fim de evitar a contaminação cruzada.

6. Os critérios de aceitabilidade para os resíduos e a seleção de métodos e agentes de limpeza devem ser definidos e os motivos para essa seleção devem ser documentados.

7. O equipamento deve ser identificado quanto ao seu conteúdo e estado de limpeza.

Artigo 19.º

Calibração

1. Cabe aos fabricantes assegurar o cumprimento dos seguintes requisitos:

a) O equipamento de controlo, pesagem, medição, monitorização e testagem que seja essencial para assegurar a qualidade das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios é calibrado em conformidade com os procedimentos escritos e com um calendário estabelecido;

b) As calibrações do equipamento são efetuadas utilizando normas que asseguram a rastreabilidade em relação a normas certificadas, quando disponíveis;

c) São mantidos registos das calibrações referidas na alínea b);

d) O estado de calibração do equipamento que seja essencial para a qualidade das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios é conhecido e verificável;

e) Não se utilizam instrumentos que não cumpram os critérios de calibração.

2. Qualquer desvio em relação às normas certificadas de calibração do equipamento crítico é investigado para determinar o seu potencial impacto na qualidade das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios fabricados com esse equipamento desde a última calibração bem-sucedida.

Artigo 20.º

Sistemas informáticos

1. Os sistemas informáticos relacionados com as boas práticas de fabrico de substâncias ativas devem ser validados, tendo em conta a diversidade, complexidade e criticalidade do sistema informático.

2. A qualificação da instalação e a qualificação operacional adequadas devem demonstrar a adequação do equipamento informático e do *software* para a realização das tarefas atribuídas.

3. O *software* comercialmente disponível que tenha sido qualificado não exige o mesmo nível de análise que o *software* não comercialmente disponível. Se um sistema informático existente não tiver sido validado no momento da instalação, é efetuada uma validação retrospetiva, se estiver disponível a documentação adequada.

4. Os sistemas informáticos devem dispor de controlos que impeçam o acesso não autorizado, qualquer mudança dos dados e qualquer omissão de dados. Todas as mudanças efetuadas nos dados devem ser registadas e revistas na pista de auditoria.

5. Existem procedimentos escritos para o funcionamento e a manutenção dos sistemas informáticos.

6. Sempre que se introduzam dados críticos manualmente, deve ser feita uma verificação adicional da exatidão dos dados por um segundo operador ou pelo próprio sistema.

7. Os incidentes relacionados com os sistemas informáticos suscetíveis de afetar a qualidade das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios ou a fiabilidade dos registos ou dos resultados dos ensaios devem ser registados e investigados.

8. As mudanças do sistema informático devem ser efetuadas em conformidade com um procedimento de controlo de mudanças e devem ser formalmente aprovadas, documentadas e testadas, se for caso disso. São mantidos registos de todas as mudanças do sistema informático, incluindo modificações e melhorias introduzidas no equipamento informático, no *software* e em qualquer outro componente crítico do sistema. Esses registos devem demonstrar que o sistema informático se mantém em estado validado.

9. Deve existir um sistema de cópias de segurança para evitar que eventuais avarias ou falhas do sistema informático resultem na perda permanente de registos.

10. A proteção de dados deve ser assegurada para todos os sistemas informáticos.

11. Para além do sistema informático, os dados podem ser registados por um meio diferente.

CAPÍTULO VI

DOCUMENTAÇÃO

Artigo 21.º

Sistema de documentação

1. Deve ser criado e mantido um sistema de documentação adequado para a consecução dos objetivos do sistema de gestão da qualidade.

2. O sistema de documentação deve abranger de forma exaustiva as instruções e especificações relacionadas com o fabrico de substâncias ativas e respetivos produtos intermédios, bem como outra documentação pertinente para o sistema de gestão da qualidade, e assegurar a elaboração de registos das atividades que possam, direta ou indiretamente, afetar a qualidade das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios. O sistema de documentação deve especificar o período de conservação de cada um dos documentos ou registos.

3. Todos os registos de produção, controlo e distribuição de um lote devem ser conservados durante, pelo menos, um ano após o prazo de validade do lote.

4. Em derrogação do n.º 3, os registos das substâncias ativas com datas de reensaio devem ser conservados durante, pelo menos, três anos após a distribuição completa do lote.

5. O conteúdo dos documentos deve ser inequívoco e atualizado.

6. A documentação pode ser conservada em diversos formatos, sendo os requisitos estabelecidos no presente capítulo aplicáveis independentemente do formato utilizado. Sempre que forem utilizados meios eletrónicos, meios fotográficos, gravações de vídeo ou outros sistemas de tratamento de dados, os respetivos sistemas devem ser previamente validados, de modo a garantir a adequada conservação dos dados durante o período de armazenamento necessário.

7. Caso se utilizem técnicas de redução, como microfilmes ou registos eletrónicos, para conservar especificações, instruções, procedimentos ou registos, deve estar prontamente disponível equipamento de recuperação adequado e suportes para produzir cópias em papel.

8. Durante o período de conservação, os documentos e registos devem estar prontamente disponíveis no estabelecimento onde ocorreram as atividades neles descritas.

9. As assinaturas eletrónicas nos documentos e registos devem ser autenticadas e seguras.

Artigo 22.º

Especificações

1. São estabelecidas e previstas especificações para:

a) As matérias-primas;

b) Os produtos intermédios;

c) As substâncias ativas;

d) Os materiais de rotulagem e acondicionamento.

2. São estabelecidas especificações para quaisquer outros materiais utilizados durante a produção de substâncias ativas e respetivos produtos intermédios que possam ter um impacto crítico na qualidade das substâncias ativas e respetivos produtos intermédios.

3. Os critérios de aceitabilidade são estabelecidos e documentados para os controlos durante o fabrico.

Artigo 23.º

Registos de limpeza, manutenção e utilização do equipamento

1. São mantidos registos da utilização, limpeza, desinfeção e esterilização e manutenção do equipamento principal. Esses registos devem incluir:

a) A data e, se for caso disso, a hora;

b) O produto e o número de lote de cada lote processado no equipamento;

c) A pessoa que efetuou a limpeza e a manutenção.

2. No caso de equipamento dedicado ao fabrico de uma única substância ativa ou respetivo produto intermédio, não são necessários registos individuais do equipamento, desde que os lotes sigam uma sequência rastreável.

3. Os registos de utilização, limpeza, desinfeção ou esterilização e manutenção do equipamento principal podem fazer parte do registo do lote ou podem ser mantidos separadamente.

Artigo 24.º

Registos de matérias-primas, produtos intermédios e materiais de rotulagem e acondicionamento de substâncias ativas

1. Devem ser mantidos registos adequados que permitam assegurar a rastreabilidade completa do historial de cada lote.

2. Devem ser mantidos registos de receção e processamento dos lotes para cada entrega de materiais utilizados no fabrico, incluindo matérias-primas, produtos intermédios e materiais de rotulagem e acondicionamento. Esses registos devem incluir:

a) O nome do fabricante do material entregue;

b) A identificação e a quantidade de cada entrega de cada lote de matérias-primas, produtos intermédios ou materiais de rotulagem e acondicionamento de substâncias ativas;

c) O nome do fornecedor;

d) O número de identificação do fornecedor;

e) O número de identificação atribuído no momento da receção e a data de receção;

f) Os resultados de qualquer teste ou exame realizado e as respetivas conclusões;

g) Os registos da rastreabilidade da utilização dos materiais;

h) A documentação do exame e revisão dos materiais de rotulagem e acondicionamento da substância ativa para efeitos de conformidade com as especificações estabelecidas;

i) A decisão final relativa às matérias-primas, aos produtos intermédios ou aos materiais de rotulagem e acondicionamento de substâncias ativas rejeitados.

3. Devem existir modelos de rótulos para comparação com os rótulos emitidos.

Artigo 25.º

Instruções permanentes de produção

1. As instruções permanentes de produção de cada substância ativa e respetivo produto intermédio devem ser elaboradas, datadas e assinadas por uma única pessoa e verificadas, datadas e assinadas de forma independente por uma pessoa da unidade de qualidade.

2. As instruções permanentes de produção a que se refere o n.º 1 devem incluir:

a) O nome da substância ativa ou respetivo produto intermédio a fabricar e um código de referência identificativo do documento, se aplicável;

b) Uma lista completa das matérias-primas e dos produtos intermédios designados por nomes ou códigos suficientemente específicos para identificar quaisquer características especiais de qualidade;

c) Uma declaração exata da quantidade ou proporção de cada matéria-prima ou produto intermédio a utilizar, incluindo a unidade de medida. Se a quantidade não for fixa, deve incluir-se o cálculo para a dimensão de cada lote ou a taxa de produção. As alterações das quantidades de matérias-primas ou produtos intermédios utilizados são incluídas sempre que tal se justifique;

d) A localização da produção e o principal equipamento de produção a utilizar;

e) As instruções de produção pormenorizadas, incluindo:

— as sequências a seguir,

— as gamas dos parâmetros de processo a utilizar,

— as instruções de amostragem e os controlos durante o fabrico, com os respetivos critérios de aceitabilidade, se for caso disso,

— os limites de tempo para a conclusão das fases individuais do processamento e do processo total, se for caso disso,

— as gamas de rendimento previstas em determinadas fases do processamento ou determinados momentos,

— se for caso disso, notas e precauções especiais a seguir ou referências cruzadas às mesmas,

— as instruções de armazenamento da substância ativa ou respetivo produto intermédio, a fim de garantir a sua adequação para utilização, incluindo os materiais de rotulagem e acondicionamento e as condições especiais de armazenamento com os respetivos prazos, se for caso disso.

Artigo 26.º

Registos de produção e de controlo de lotes

1. Devem preparar-se registos relativos à produção dos lotes para cada substância ativa e respetivo produto intermédio. Esses registos relativos à produção dos lotes devem:

a) Para cada lote, incluir as informações completas referidas no n.º 2;

b) Ser verificados antes da sua emissão, para garantir que se trata da versão correta e de uma reprodução exata e legível da instrução permanente de produção adequada;

c) Incluir uma referência às instruções permanentes de produção que estão a ser utilizadas, caso o registo relativo à produção do lote seja produzido a partir de uma parte separada da instrução permanente de produção;

d) Ser identificados com um número único de lote ou de identificação e datados e assinados quando emitidos. Na produção contínua, o código do produto, juntamente com a data e a hora, pode servir de identificador único até à atribuição do número definitivo.

2. Os registos de produção e de controlo de lotes devem incluir:

a) As datas e, se necessário, as horas de produção e de controlo;

b) A identificação dos principais equipamentos utilizados (por exemplo, reatores, secadores, moinhos, etc.);

c) A identificação específica de cada lote, incluindo pesos, medidas e números de lotes de matérias-primas, produtos intermédios ou quaisquer materiais reprocessados utilizados durante o fabrico;

d) Os resultados registados dos parâmetros críticos do processo;

e) As amostragens realizadas;

f) As assinaturas das pessoas que executam e supervisionam ou verificam diretamente cada fase crítica da operação;

g) Os resultados dos testes realizados durante o fabrico e dos ensaios laboratoriais;

h) O rendimento em determinadas fases ou momentos;

i) A descrição do acondicionamento e da rotulagem da substância ativa ou do respetivo produto intermédio;

j) O rótulo representativo da substância ativa ou do respetivo produto intermédio, se tiver sido colocada(o) no mercado;

k) Qualquer desvio em relação aos procedimentos e instruções ou qualquer ocorrência invulgar que possa afetar o fabrico ou a análise da substância ativa, bem como a respetiva avaliação, a investigação realizada (se for caso disso) ou a referência a essa investigação, se conservada separadamente;

l) Os resultados dos testes de libertação.

3. São estabelecidos e seguidos procedimentos escritos para a investigação de desvios críticos em relação aos procedimentos e instruções ou de qualquer ocorrência invulgar que possa afetar o fabrico ou a análise da substância ativa ou o incumprimento das especificações por parte de um lote de substância ativa ou respetivo produto intermédio. A investigação deve estender-se a outros lotes que possam ter estado associados a esse desvio ou falha.

Artigo 27.º

Registos relativos aos controlos laboratoriais

1. Devem ser elaborados registos relativos aos controlos laboratoriais para cada substância ativa. Esses registos relativos aos controlos laboratoriais devem incluir dados completos derivados de todos os testes realizados para garantir a conformidade com as especificações e normas estabelecidas, incluindo exames e ensaios e, em especial, os seguintes aspetos:

a) Uma descrição das amostras recebidas para testagem, incluindo o nome ou a origem do material, o número do lote ou outro código distintivo, a data de amostragem e, se for caso disso, a quantidade e a data em que a amostra foi recebida para testagem;

b) Uma descrição ou referência a cada método de teste utilizado;

c) Uma declaração do peso ou da medida da amostra utilizada para cada teste, tal como descrito pelo método; os dados ou referências cruzadas da preparação e testagem dos padrões de referência, reagentes e soluções-padrão;

d) Um registo completo de todos os dados em bruto gerados pela instrumentação laboratorial durante cada teste, incluindo gráficos, tabelas e espetros, devidamente identificados para mostrar o material específico e o lote testados;

e) Um registo de todos os cálculos realizados no âmbito do teste, incluindo, por exemplo, as unidades de medida, os fatores de conversão e os fatores de equivalência;

f) Uma declaração dos resultados dos testes e a comparação com os critérios de aceitabilidade estabelecidos;

g) A assinatura da pessoa que realizou cada teste e as datas em que os testes foram realizados;

h) A data e a assinatura de uma segunda pessoa que demonstre que os registos originais foram revistos quanto à sua exatidão, exaustividade e conformidade com as normas estabelecidas.

2. Os registos relativos aos controlos laboratoriais devem incluir igualmente registos completos relativos:

a) A todas as modificações de um método analítico estabelecido;

b) À calibração periódica dos instrumentos de laboratório, aparelhos, indicadores e dispositivos de registo;

c) A todos os ensaios de estabilidade das substâncias ativas;

d) Às investigações de resultados fora das especificações.

Artigo 28.º

Revisão dos registos relativos à produção e aos controlos laboratoriais dos lotes

1. São estabelecidos e seguidos procedimentos escritos para a revisão e aprovação dos registos relativos à produção dos lotes referidos no artigo 26.º e dos registos relativos aos controlos laboratoriais referidos no artigo 27.º, a fim de assegurar a conformidade da substância ativa ou do respetivo produto intermédio com as especificações estabelecidas antes da libertação de um lote.

2. Os registos relativos à produção e aos controlos laboratoriais das fases não críticas do processo podem ser revistos por pessoal qualificado responsável pela produção ou por outras unidades de acordo com procedimentos aprovados pela unidade de qualidade.

3. Todos os relatórios sobre desvios, investigações e resultados fora das especificações devem ser revistos no âmbito da revisão do registo dos lotes, antes da libertação do lote.

4. A unidade de qualidade pode delegar na unidade de produção a responsabilidade e a autoridade pela libertação de produtos intermédios, exceto no caso dos produtos intermédios expedidos fora do controlo do fabricante.

CAPÍTULO VII

GESTÃO DE MATERIAIS

Artigo 29.º

Manuseamento de materiais

1. O manuseamento de materiais, incluindo os aspetos relacionados com a receção, identificação, quarentena, armazenamento, manipulação, amostragem, testagem e aprovação ou rejeição, deve ser efetuado em conformidade com procedimentos ou instruções escritos(as) e registado conforme adequado.

2. Os fornecedores de materiais utilizados no fabrico da substância ativa devem ser aprovados pela unidade de qualidade após verificação da sua adequação. No caso dos materiais críticos, a qualificação dos fornecedores é obrigatória. O nível de supervisão deve ser proporcional aos riscos que os materiais individuais representam.

3. Todos os materiais devem ser adquiridos em conformidade com a especificação pertinente.

4. Se o fornecedor de um material crítico não for o fabricante desse material, o nome e endereço do fabricante são conhecidos do fabricante do produto intermédio ou da substância ativa.

5. As mudanças da fonte de aprovisionamento de matérias-primas críticas são tratadas em conformidade com o disposto no capítulo XIII.

Artigo 30.º

Receção e quarentena dos materiais recebidos

1. Após a receção, cada recipiente ou grupo de recipientes de materiais deve ser examinado visualmente para a verificação da correção da rotulagem, incluindo a correlação entre o nome utilizado pelo fornecedor e o nome utilizado pelo fabricante, se forem diferentes.

2. Qualquer dano nos recipientes, bem como quaisquer outros problemas (por exemplo, indícios de adulteração do selo ou de violação da integridade do acondicionamento) suscetíveis de comprometer a qualidade do material, devem ser investigados.

3. Após a receção, os materiais devem ser colocados de imediato em quarentena física ou administrativa, até que sejam libertados por uma pessoa responsável, uma vez que tenha sido realizada a verificação de que cumprem as especificações pertinentes.

4. Antes de serem misturados com as existências (por exemplo, solventes ou existências em silos), os materiais recebidos devem ser identificados como corretos, testados e, se for caso disso, libertados. Devem existir procedimentos para evitar que os materiais sejam descarregados por erro nas existências.

5. Sempre que as entregas a granel sejam efetuadas em cisternas não reservadas para esse uso específico, deve ser garantida a ausência de contaminação cruzada a partir da cisterna. Essa garantia pode ser prestada através de um ou mais dos seguintes elementos:

— um certificado de limpeza,

— uma análise das impurezas residuais,

— uma auditoria ao fornecedor.

6. Os grandes recipientes de armazenamento, bem como os respetivos coletores e linhas de enchimento e de descarga, devem ser devidamente identificados.

7. Deve atribuir-se a cada recipiente ou grupo de recipientes com materiais recebidos um código distintivo, um número de lote ou um número de receção que o identifique. Esse número é utilizado para registar as utilizações subsequentes de cada lote.

8. Deve existir um sistema que permita identificar o estado de cada lote durante a receção e a quarentena.

Artigo 31.º

Testagem dos materiais recebidos

1. Deve ser realizado, pelo menos, um teste para verificar a identidade de cada lote de material recebido. Pode utilizar-se um certificado de análise do fornecedor em vez de realizar testes, desde que o fabricante disponha de um sistema para avaliar os fornecedores.

2. A aprovação do fornecedor deve incluir uma avaliação que demonstre (por exemplo, através de um histórico de conformidade) que o fabricante fornece consistentemente material que cumpre as especificações pertinentes.

3. Deve ser realizada uma análise completa em, pelo menos, três lotes de material recebido antes de reduzir os testes internos desses materiais. Essa análise completa é efetuada a intervalos adequados e comparada com os certificados de análise do fornecedor.

4. A fiabilidade dos certificados de análise é verificada regularmente.

5. Em derrogação do n.º 1, os auxiliares tecnológicos, as matérias-primas perigosas ou altamente tóxicas, outros materiais especiais ou os materiais transferidos para outra unidade sob o controlo do fabricante não têm de ser testados se se obtiver um certificado de análise do fornecedor que demonstre que esses materiais cumprem as especificações estabelecidas. A inspeção visual dos recipientes e dos rótulos e o registo dos números dos lotes contribuem para estabelecer a identidade desses materiais. A ausência de testes no local para esses materiais deve ser justificada e documentada.

Artigo 32.º

Amostragem dos materiais recebidos

1. O pessoal encarregado da colheita de amostras deve receber formação sobre as técnicas e o equipamento de amostragem, os riscos de contaminação cruzada, as precauções a tomar em relação a substâncias instáveis ou estéreis, a necessidade de registar quaisquer circunstâncias inesperadas ou invulgares, bem como outros aspetos relevantes para a aplicação dos procedimentos de amostragem.

2. As amostras devem ser representativas do lote de materiais do qual são colhidas. A colheita de amostras deve ser realizada de acordo com procedimentos escritos que descrevam, pelo menos, os seguintes elementos:

a) O número de recipientes a amostrar;

b) A parte do recipiente a amostrar;

c) A quantidade de amostra a colher de cada recipiente.

3. O número de recipientes a amostrar e a dimensão da amostra devem basear-se num plano de amostragem que tenha em conta o seguinte:

a) A criticalidade do material recebido;

b) A variabilidade do material;

c) O histórico de conformidade do fornecedor;

d) A quantidade de amostra necessária para a análise.

4. A amostragem deve ser efetuada em locais definidos e segundo procedimentos concebidos para evitar a contaminação do material amostrado e de outros materiais.

5. Os recipientes de onde se extraem as amostras devem ser abertos com cuidado e, em seguida, novamente fechados. Devem ser marcados indicando que foi colhida uma amostra.

6. Os recipientes das amostras devem ostentar um rótulo que indique o conteúdo, o número do lote, a data de amostragem e os recipientes de onde se extraíram as amostras.

Artigo 33.º

Reavaliação dos materiais

Todos os materiais são reavaliados sempre que necessário para determinar a sua adequação para utilização (por exemplo, após armazenamento prolongado ou exposição ao calor ou à humidade).

CAPÍTULO VIII

CONTROLOS DE PRODUÇÃO E DURANTE O FABRICO

Artigo 34.º

Operações de produção

1. As matérias-primas destinadas ao fabrico de substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios devem ser pesadas ou medidas em condições adequadas, que não afetem a sua adequação para utilização.

2. As balanças e os instrumentos de medição devem ter uma capacidade e uma precisão adequadas para garantir a exatidão das operações de pesagem.

3. Sempre que um material é subdividido para utilização posterior em operações de produção, o recipiente que recebe o material deve ser adequado e identificado de modo que estejam disponíveis as seguintes informações:

a) Nome do material ou código do artigo;

b) Número de receção ou de controlo;

c) Peso ou medida do material no novo recipiente;

d) Data de reavaliação ou de reensaio, se for caso disso.

4. As atividades críticas, incluindo as operações críticas de pesagem, medição ou subdivisão, são verificadas ou sujeitas a um controlo equivalente. Antes da sua utilização, cabe ao fabricante garantir que o seu pessoal responsável pela produção verifica que os materiais são os especificados no registo do lote para a substância ativa ou o respetivo produto intermédio pretendido.

5. Em determinadas fases do processo de produção, os rendimentos reais são comparados com os rendimentos esperados. Os rendimentos esperados, com intervalos adequados, devem ser definidos com base em dados laboratoriais anteriores, em dados de testes à escala-piloto ou de fabrico. Os desvios no rendimento associados a fases críticas do processo devem ser investigados para determinar o seu impacto ou potencial impacto na qualidade resultante dos lotes afetados.

6. Qualquer desvio no rendimento deve ser documentado e explicado. Qualquer desvio crítico deve ser investigado.

7. O estado de processamento das unidades principais de equipamento deve ser indicado, quer nas unidades individuais do equipamento, quer através de documentação adequada, sistemas de controlo informáticos ou meios alternativos.

8. Os materiais a reprocessar ou retransformar devem ser devidamente controlados, a fim de impedir a sua utilização não autorizada.

Artigo 35.º

Limites de tempo

Sempre que são especificados limites de tempo nas instruções permanentes de produção, esses limites devem ser cumpridos para garantir a qualidade das substâncias ativas e respetivos produtos intermédios. Os desvios dos limites de tempo devem ser documentados e avaliados.

Artigo 36.º

Controlos durante o fabrico e amostragem durante o fabrico

1. São estabelecidos procedimentos escritos para monitorizar o progresso e controlar o desempenho das fases de processamento que causem variabilidade na qualidade das substâncias ativas e respetivos produtos intermédios. Os controlos durante o fabrico e os respetivos critérios de aceitabilidade são definidos com base nas informações obtidas durante a fase de desenvolvimento ou em dados históricos.

2. Os critérios de aceitabilidade, bem como o tipo e a extensão dos testes, podem depender dos seguintes fatores:

a) A natureza do produto intermédio ou da substância ativa a fabricar;

b) A fase do processo ou reação a realizar;

c) O grau de variabilidade que o processo introduz na qualidade da substância ativa ou do respetivo produto intermédio.

3. Podem ser adequados controlos durante o fabrico menos rigorosos nas fases iniciais do processamento, ao passo que os controlos mais rigorosos podem ser adequados para fases de processamento posteriores (por exemplo, fases de isolamento e purificação).

4. Os controlos críticos durante o fabrico e a monitorização crítica dos processos, incluindo os pontos de controlo e os métodos, devem ser indicados por escrito e aprovados pela unidade de qualidade.

5. Os controlos durante o fabrico podem ser realizados por pessoal qualificado do serviço responsável pela produção. O processo pode ser ajustado sem aprovação prévia da unidade de qualidade, caso esses ajustamentos sejam efetuados dentro de limites estabelecidos aprovados pela unidade de qualidade. Todos os testes e resultados devem ser plenamente documentados no registo do lote.

6. Os procedimentos escritos descrevem os métodos de amostragem de materiais, produtos intermédios e substâncias ativas durante o fabrico. Estes procedimentos devem ser concebidos de modo a evitar a contaminação do material amostrado e de outros produtos intermédios ou substâncias ativas. Devem ser estabelecidos procedimentos para garantir a integridade das amostras após a colheita.

7. Devem ser realizadas investigações dos resultados fora das especificações.

8. Em derrogação do n.º 7, não são necessárias investigações dos resultados fora das especificações para os testes durante o fabrico realizados para efeitos de monitorização ou ajustamento do processo.

Artigo 37.º

Mistura de lotes de produtos intermédios ou substâncias ativas

1. Os lotes fora das especificações não podem ser misturados com outros lotes para efeitos de cumprimento das especificações.

2. Cada lote incorporado na mistura deve:

a) Ter sido fabricado com recurso a um processo estabelecido; e

b) Ter sido analisado individualmente e considerado conforme com as especificações adequadas antes da mistura.

3. As operações de mistura aceitáveis incluem:

a) A mistura de pequenos lotes para aumentar a dimensão do lote;

b) A mistura de resíduos (por exemplo, quantidades relativamente pequenas de material isolado) de lotes do mesmo produto intermédio ou substância ativa para formar um único lote.

4. Os processos de mistura devem ser devidamente controlados e documentados, e o lote misturado deve ser testado para verificar a sua conformidade com as especificações estabelecidas, se for caso disso.

5. O registo do lote do processo de mistura deve permitir a rastreabilidade dos lotes individuais que compõem a mistura.

6. Se as propriedades físicas da substância ativa forem críticas (por exemplo, substâncias ativas destinadas a utilização em formas farmacêuticas sólidas orais ou em suspensões), as operações de mistura devem ser validadas para demonstrar a homogeneidade do lote combinado. A validação inclui a testagem dos atributos críticos (por exemplo, distribuição granulométrica, densidade aparente e densidade compactada) suscetíveis de serem afetados pelo processo de mistura.

7. Se a mistura for suscetível de afetar negativamente a estabilidade, devem ser realizados ensaios de estabilidade dos lotes finais misturados.

8. A data de validade ou de reensaio do lote misturado deve basear-se na data de fabrico dos resíduos mais antigos ou do lote mais antigo na mistura.

Artigo 38.º

Controlo da contaminação

1. A transferência de materiais residuais para lotes sucessivos não pode resultar na transferência de produtos de degradação ou contaminação microbiana suscetíveis de alterar o perfil de impurezas estabelecido para a substância ativa.

2. As operações de produção devem ser realizadas de forma a evitar a contaminação das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios por outros materiais.

3. Devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação aquando do manuseamento de substâncias ativas após a purificação.

CAPÍTULO IX

ACONDICIONAMENTO E ROTULAGEM

Artigo 39.º

Requisitos gerais relativos ao acondicionamento e à rotulagem

1. São estabelecidos procedimentos por escrito que descrevem a receção, identificação, quarentena, amostragem, exame ou testagem, libertação e manuseamento dos materiais de acondicionamento e rotulagem.

2. Os materiais de acondicionamento e rotulagem devem cumprir as especificações estabelecidas. Os materiais de acondicionamento e rotulagem que não cumpram as especificações devem ser rejeitados, a fim de evitar a sua utilização em operações para as quais não sejam adequados.

Artigo 40.º

Recipientes

1. Os recipientes devem proporcionar uma proteção adequada das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios contra a deterioração ou contaminação que possam ocorrer durante o transporte e o armazenamento.

2. Os recipientes devem estar limpos e, quando indicado pela natureza das substâncias ativas ou dos respetivos produtos intermédios, desinfetados, com vista a garantir que são adequados à utilização a que se destinam. Esses recipientes não podem ser reativos, aditivos ou absorventes de uma forma que altere a qualidade das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios para além dos limites especificados.

3. Sempre que sejam reutilizados, os recipientes devem ser limpos de acordo com procedimentos documentados e todos os rótulos anteriores devem ser retirados ou apagados.

Artigo 41.º

Emissão e controlo de rótulos

1. O acesso às áreas de armazenamento dos rótulos deve ser limitado ao pessoal autorizado.

2. Devem utilizar-se procedimentos para conciliar as quantidades de rótulos emitidos, utilizados e devolvidos e para identificar discrepâncias entre o número de recipientes rotulados e o número de rótulos emitidos. Essas discrepâncias devem ser investigadas e a investigação deve ser aprovada pela unidade de qualidade.

3. Todos os rótulos em excesso que ostentem números de lotes ou outra impressão relacionada com o lote devem ser destruídos. Os rótulos devolvidos devem ser mantidos e armazenados de forma a permitir uma identificação adequada e a evitar trocas acidentais.

4. Os rótulos obsoletos e desatualizados devem ser destruídos e essa eliminação deve ser registada.

5. As impressoras utilizadas para a impressão de rótulos para as operações de acondicionamento devem ser controladas de modo a garantir que todas as impressões correspondem ao especificado no registo relativo à produção do lote.

6. Os rótulos impressos para um lote devem ser cuidadosamente examinados quanto à sua identidade e conformidade com as especificações constantes do registo principal relativo à produção. Os resultados deste exame devem ser documentados.

7. Deve incluir-se no registo relativo à produção do lote um rótulo impresso representativo dos utilizados para o lote em causa.

Artigo 42.º

Operações de acondicionamento e rotulagem

1. São estabelecidos procedimentos documentados para garantir a utilização dos materiais de acondicionamento e rotulagem corretos.

2. Devem ser aplicadas medidas adequadas para evitar trocas acidentais de materiais de acondicionamento ou rótulos. Deve existir uma separação física ou espacial das operações que envolvam outros produtos intermédios ou substâncias ativas.

3. Os rótulos utilizados nos recipientes de produtos intermédios ou substâncias ativas devem indicar o nome ou o código de identificação, o número do lote do produto e as condições de armazenamento, quando essas informações forem essenciais para garantir a qualidade da substância ativa ou respetivos produtos intermédios.

4. Sempre que o produto intermédio ou a substância ativa se destine a ser transferido(a) para fora do controlo do fabricante, o rótulo deve também incluir o nome e o endereço do fabricante, a quantidade do conteúdo, as condições especiais de transporte e quaisquer requisitos legais especiais. No caso dos produtos intermédios ou das substâncias ativas com um prazo de validade, este prazo deve ser indicado no rótulo e no certificado de análise. No caso dos produtos intermédios ou das substâncias ativas com data de reensaio, esta deve ser indicada no rótulo e no certificado de análise.

5. As instalações de acondicionamento e rotulagem devem ser inspecionadas imediatamente antes da utilização, a fim de assegurar que todos os materiais não necessários para a operação de acondicionamento seguinte foram removidos. Esta inspeção deve ser documentada nos registos relativos à produção dos lotes, no diário da instalação ou noutro sistema de documentação.

6. Os produtos intermédios ou substâncias ativas acondicionados e rotulados devem ser examinados para garantir que os recipientes e embalagens do lote têm o rótulo correto. Esse exame deve fazer parte da operação de acondicionamento. Os resultados desses exames devem ser registados nos registos relativos à produção ou aos controlos do lote.

7. Os recipientes de produtos intermédios ou substâncias ativas transportados para fora do controlo do fabricante devem ser selados de uma maneira tal que, em caso de violação ou perda do selo, o destinatário será alertado para a possibilidade de o conteúdo ter sido alterado.

CAPÍTULO X

ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO

Artigo 43.º

Condições e procedimentos de armazenamento

1. Todos os materiais utilizados no fabrico de substâncias ativas devem ser armazenados e manuseados em condições adequadas (por exemplo, temperatura e humidade controladas, se necessário), a fim de garantir a sua qualidade e evitar a degradação, contaminação e contaminação cruzada.

2. Sempre que as condições de armazenamento sejam críticas para a manutenção das características do material, devem ser mantidos registos dessas condições.

3. Os materiais armazenados em tambores de fibra, sacos ou caixas dever ser armazenados acima do solo e, se for caso disso, devem ser convenientemente espaçados para permitir a sua limpeza e inspeção.

4. Os materiais são armazenados durante um período sem qualquer efeito adverso na sua qualidade. Os materiais devem ser controlados para que sejam utilizadas as existências mais antigas em primeiro lugar.

5. Certos materiais guardados em recipientes adequados podem ser armazenados ao ar livre, desde que os rótulos de identificação permaneçam legíveis e os recipientes sejam devidamente limpos antes da sua abertura e utilização.

6. Os materiais rejeitados devem ser identificados e controlados no âmbito de um sistema de quarentena concebido para impedir a sua utilização não autorizada no fabrico.

7. Devem ser previstas áreas separadas para o armazenamento de materiais em quarentena, rejeitados, devolvidos ou recolhidos.

Artigo 44.º

Procedimentos de distribuição

1. As substâncias ativas e respetivos produtos intermédios só podem ser libertados para distribuição a terceiros depois de terem sido libertados pela unidade de qualidade.

2. As substâncias ativas e respetivos produtos intermédios podem ser transferidos em quarentena para outra unidade sob o controlo do fabricante, quando a unidade de qualidade o tiver autorizado, e se existirem controlos e documentação adequados.

3. As substâncias ativas e respetivos produtos intermédios devem ser transportados de uma forma que não afete negativamente a sua qualidade.

4. As condições especiais de transporte ou armazenamento de uma substância ativa ou de um produto intermédio devem ser indicadas no rótulo.

5. No caso das atividades subcontratadas a que se refere o capítulo XVI, o fabricante («adjudicador») deve assegurar que são transmitidas ao contratante («adjudicatário») informações adequadas para a execução das atividades subcontratadas e que o adjudicatário respeita as condições de transporte e armazenamento aplicáveis.

6. Deve existir um sistema que permita rastrear a distribuição de cada lote de produto intermédio ou substância ativa, a fim de permitir a sua recolha.

CAPÍTULO XI

CONTROLOS LABORATORIAIS

Artigo 45.º

Controlos gerais

1. Todas as especificações, planos de amostragem e procedimentos de teste devem ser cientificamente justificados e adequados para garantir que as matérias-primas, os produtos intermédios, as substâncias ativas e os rótulos e materiais de acondicionamento cumprem as normas de qualidade e pureza estabelecidas.

2. As especificações e os procedimentos de teste devem estar em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. Podem existir especificações suplementares às que constam dos termos da autorização de introdução no mercado.

3. As especificações, os planos de amostragem e os procedimentos de ensaio, incluindo as respetivas mudanças, devem ser redigidos pela unidade organizacional competente e revistos e aprovados pela unidade de qualidade.

4. Devem ser estabelecidas especificações adequadas para as substâncias ativas em conformidade com as normas aceites e coerentes com o processo de fabrico.

5. As especificações da substância ativa devem incluir um controlo das impurezas (por exemplo, impurezas orgânicas, impurezas inorgânicas e solventes residuais). Se a substância ativa tiver uma especificação em termos de pureza microbiológica, devem ser estabelecidos e cumpridos os limites de ação pertinentes para as contagens microbianas totais e os organismos indesejáveis. Se a substância ativa tiver especificações relativas às endotoxinas, devem ser estabelecidos e cumpridos os limites de ação pertinentes.

6. Os controlos laboratoriais devem ser monitorizados e documentados no momento da sua execução.

7. Devem estabelecer-se procedimentos para a investigação e a documentação dos resultados fora das especificações. Esses procedimentos requerem a análise dos dados, a avaliação da criticalidade do resultado fora das especificações, a atribuição das tarefas para as medidas corretivas e as conclusões. Qualquer reamostragem ou reensaio após um resultado fora das especificações deve ser realizado de acordo com um procedimento documentado.

8. São estabelecidos procedimentos para a preparação de reagentes e soluções-padrão e respetiva rotulagem. Devem aplicar-se prazos de validade, conforme adequado, aos reagentes analíticos ou às soluções-padrão.

9. Os padrões de referência primários devem ser adequados à finalidade a que se destinam. A origem de cada padrão de referência primário deve ser documentada. Devem ser mantidos registos do armazenamento e da utilização de cada padrão de referência primário, em conformidade com as recomendações do fornecedor.

10. Os padrões de referência primários obtidos a partir de uma fonte oficialmente reconhecida podem ser utilizados sem análise se tiverem sido armazenados em condições coerentes com as recomendações do fornecedor.

11. Se não estiver disponível um padrão de referência primário proveniente de uma fonte oficialmente reconhecida, deve ser estabelecido um «padrão de referência primário interno». Devem realizar-se testes adequados para determinar plenamente a identidade e a pureza desse padrão. Deve ser mantida documentação adequada relativa a esses testes.

12. Os padrões de referência secundários devem ser devidamente preparados, identificados, testados, aprovados e armazenados. A adequação de cada lote do padrão de referência secundário deve ser determinada antes da primeira utilização por comparação com um padrão de referência primário. Cada lote do padrão de referência secundário deve ser periodicamente requalificado de acordo com um protocolo escrito.

Artigo 46.º

Testes

1. Para cada lote de substâncias ativas e respetivos produtos intermédios, devem ser realizados testes laboratoriais adequados para determinar a conformidade com as especificações.

2. É estabelecido, para cada substância ativa, um perfil de impurezas que descreve as impurezas identificadas e não identificadas presentes num lote típico fabricado através de um processo de produção controlado específico. O perfil de impurezas deve incluir:

a) A identidade da impureza ou alguma designação analítica qualitativa (por exemplo, tempo de retenção);

b) A gama de cada impureza identificada;

c) Uma classificação de cada impureza identificada (por exemplo, inorgânica, orgânica, solvente).

3. Em derrogação do n.º 2, não são necessários perfis de impurezas para as substâncias ativas de origem vegetal ou derivadas de tecidos animais.

4. O perfil de impurezas deve ser comparado, a intervalos adequados, com o perfil de impurezas declarado nos termos da autorização de introdução no mercado ou com dados históricos, a fim de detetar mudanças da substância ativa resultantes de modificações das matérias-primas, dos parâmetros de funcionamento do equipamento ou do processo de produção.

5. Devem ser realizados testes microbiológicos adequados em cada lote de produto intermédio e de substância ativa com qualidade microbiana especificada.

Artigo 47.º

Certificados de análise

1. Mediante pedido, serão emitidos certificados de análise para cada lote de produto intermédio ou substância ativa.

2. O certificado de análise deve conter, pelo menos:

a) O nome do produto intermédio ou da substância ativa, incluindo, se for caso disso, a sua qualidade;

b) O número do lote;

c) A data de libertação;

d) O prazo de validade, para os produtos intermédios ou substâncias ativas com um prazo de validade;

e) A data de reensaio, para os produtos intermédios ou substâncias ativas com uma data de reensaio;

f) Cada teste realizado em conformidade com os requisitos do compêndio ou do cliente, incluindo os limites de tolerância, e os resultados numéricos obtidos, se for caso disso.

3. Os certificados devem ser datados e assinados pelo pessoal autorizado da unidade de qualidade e devem incluir o nome, endereço e número de telefone do fabricante original.

4. Se a análise tiver sido efetuada por entidades envolvidas no reacondicionamento ou no reprocessamento, o certificado de análise deve incluir o nome, o endereço e o número de telefone da entidade envolvida no reacondicionamento ou no reprocessamento e uma referência ao nome do fabricante original.

5. Sempre que são emitidos novos certificados por entidades envolvidas no reacondicionamento ou no reprocessamento ou em seu nome, esses certificados devem incluir o nome, o endereço e o número de telefone do laboratório que efetuou a análise. Devem conter também uma referência ao nome e endereço do fabricante original e ao certificado de análise original do lote, cuja cópia deve ser anexada.

Artigo 48.º

Programa de monitorização em prol da estabilidade contínua

1. Os fabricantes devem instituir um programa em prol da estabilidade contínua documentado com vista a monitorizar os dados de estabilidade das substâncias ativas. Os resultados devem ser utilizados para confirmar as condições de armazenamento adequadas e as datas de reensaio ou prazos de validade.

2. Os procedimentos de ensaio utilizados nos estudos de estabilidade devem ser adequados para a substância ativa e validados.

3. As amostras de estabilidade devem ser armazenadas em recipientes que simulam o recipiente comercial.

4. Os três primeiros lotes à escala de produção devem ser colocados no programa em prol da estabilidade contínua, a fim de confirmar a data de reensaio ou o prazo de validade.

5. Em derrogação do n.º 4, se os dados de estudos anteriores demonstrarem que se prevê que a substância ativa permanece estável durante, pelo menos, dois anos, podem ser utilizados menos de três lotes.

6. Após a colocação dos três primeiros lotes à escala de produção no programa em prol da estabilidade contínua, pelo menos um lote por ano da substância ativa fabricada deve ser incluído no programa, a menos que não se produza nenhum lote num determinado ano ou se justifique uma frequência diferente.

7. No caso de substâncias ativas com um prazo de validade curto, os ensaios de estabilidade devem ser realizados com maior frequência. Se existirem dados que confirmem que a estabilidade da substância ativa não é comprometida, pode ponderar-se a eliminação de intervalos de teste específicos.

8. Se for caso disso, os ensaios de estabilidade das substâncias ativas devem ser realizados em conformidade com as condições estabelecidas nas orientações intituladas *Guideline on Stability: Stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products* ([5]).

Artigo 49.º

Prazos de validade e datas de reensaio

1. Se um produto intermédio se destinar a ser transferido para fora do controlo do fabricante e for atribuído um prazo de validade ou uma data de reensaio, devem estar disponíveis informações de apoio relativas à estabilidade (por exemplo, dados publicados, resultados de testes).

2. O prazo de validade ou a data de reensaio de uma substância ativa deve basear-se numa avaliação dos dados derivados de estudos de estabilidade.

3. Os prazos de validade ou as datas de reensaio preliminares da substância ativa podem basear-se em lotes à escala-piloto se estiverem preenchidas as seguintes condições:

a) Os lotes-piloto utilizam um método de fabrico e um procedimento que simula o processo final a utilizar à escala de produção;

b) A qualidade da substância ativa é representativa do material a fabricar à escala de produção.

Artigo 50.º

Retenção de amostras

1. As amostras de referência devem ser conservadas para efeitos de uma eventual avaliação futura da qualidade dos lotes da substância ativa e não para futuros ensaios de estabilidade.

2. As amostras de referência de cada lote de substância ativa devem ser conservadas durante um ano após o prazo de validade do lote ou durante três anos após a distribuição do lote, consoante o período que for mais longo.

3. No caso das substâncias ativas com datas de reensaio, as amostras de referência devem ser conservadas durante três anos após a distribuição completa do lote pelo fabricante.

4. As amostras de referência devem ser armazenadas no mesmo sistema de acondicionamento que a substância ativa ou num sistema equivalente ou mais protetor do que o sistema de acondicionamento comercializado.

5. Devem ser conservadas quantidades suficientes para realizar, pelo menos, duas análises completas segundo o compêndio ou, na ausência da monografia de uma farmacopeia, duas análises completas da conformidade com as especificações.

([5]) Agência Europeia de Medicamentos, *Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products* (não traduzido para português) (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

CAPÍTULO XII

VALIDAÇÃO

Artigo 51.º

Política e metodologia de validação

1. Devem ser estabelecidas e documentadas a política geral e a metodologia de validação dos fabricantes, incluindo a validação dos processos de produção, dos procedimentos de limpeza, dos métodos analíticos, dos procedimentos dos testes de controlo durante o fabrico, dos sistemas informáticos e da nomeação de pessoas responsáveis pela conceção, revisão, aprovação e documentação de cada fase de validação.

2. Os parâmetros críticos do processo ou atributos das substâncias ativas devem ser identificados durante a sua fase de desenvolvimento ou a partir de dados históricos, e devem ser definidas as gamas necessárias para que o seu funcionamento seja reprodutível, incluindo:

a) Os atributos críticos da substância ativa;

b) Os parâmetros do processo suscetíveis de afetar os atributos críticos de qualidade da substância ativa;

c) A gama prevista, para cada parâmetro crítico do processo, para utilização durante o fabrico de rotina e os controlos do processo.

3. A validação deve abranger as operações consideradas críticas para a qualidade e pureza da substância ativa.

Artigo 52.º

Documentação de validação

1. Deve ser estabelecido um protocolo de validação escrito, que especifique a forma como será realizada a validação de um determinado processo. O protocolo deve ser revisto e aprovado pela unidade de qualidade e por outras unidades designadas.

2. O protocolo de validação deve especificar:

a) As fases críticas do processo e os critérios de aceitabilidade;

b) O tipo de validação a realizar (por exemplo, prospetiva, simultânea);

c) O número de ciclos de processo a executar.

3. Deve ser elaborado um relatório de validação que remeta para o protocolo de validação. O relatório de validação deve conter:

a) Um resumo dos resultados obtidos;

b) Quaisquer desvios observados em relação ao protocolo de validação;

c) As observações e conclusões sobre os desvios referidos na alínea b);

d) As recomendações de mudanças destinadas a corrigir as deficiências identificadas.

4. Quaisquer desvios em relação ao protocolo de validação devem ser documentados e devidamente justificados.

Artigo 53.º

Qualificação

1. Antes de se iniciar a validação do processo, é necessário concluir a qualificação do equipamento crítico e dos sistemas auxiliares.

2. A qualificação pode ser efetuada através da realização das seguintes atividades, individualmente ou em conjunto:

a) Qualificação da conceção: verificação documentada de que a conceção proposta das instalações, do equipamento ou dos sistemas é adequada aos fins a que se destinam;

b) Qualificação da instalação: verificação documentada de que o equipamento ou os sistemas, tal como instalados ou modificados, cumprem a conceção aprovada, as recomendações do fabricante e/ou os requisitos do utilizador;

c) Qualificação operacional: verificação documentada de que o equipamento ou os sistemas, tal como instalados ou modificados, funcionam como previsto nas gamas operacionais previstas;

d) Qualificação do desempenho: verificação documentada de que o equipamento e os sistemas auxiliares, ligados entre si, podem funcionar de forma eficaz e reprodutível em função das especificações e do método de processo aprovados.

Artigo 54.º

Validação do processo

1. A validação prospetiva deve ser utilizada para todos os processos das substâncias ativas.

2. A validação prospetiva realizada num processo de uma substância ativa deve ser concluída antes da distribuição comercial do medicamento veterinário fabricado a partir dessa substância ativa.

3. Em derrogação do n.º 1, a validação simultânea pode ser efetuada nos seguintes casos:

a) Os dados de ciclos de produção repetidos estão indisponíveis, uma vez que foi produzido apenas um número limitado de lotes da substância ativa;

b) Os lotes da substância ativa são produzidos pouco frequentemente; ou

c) Os lotes da substância ativa são produzidos através de um processo validado que foi modificado.

4. Antes da conclusão da validação simultânea, os lotes podem ser libertados e utilizados no fabrico de um medicamento veterinário com base na monitorização e testagem exaustivas dos lotes de substâncias ativas.

5. Em derrogação do n.º 1, a validação retrospetiva pode ser efetuada para processos bem estabelecidos que tenham sido utilizados sem mudanças significativas da qualidade da substância ativa devido a mudanças das matérias-primas, do equipamento, dos sistemas, das instalações ou do processo de produção. Esta abordagem de validação pode ser utilizada se estiverem preenchidas todas as condições seguintes:

a) Os atributos críticos de qualidade e os parâmetros críticos do processo foram identificados;

b) Os controlos e critérios de aceitabilidade durante o fabrico foram estabelecidos;

c) Não se verificaram falhas significativas no processo ou no produto atribuíveis a causas diferentes de erros do operador ou falhas do equipamento não relacionadas com a adequação do mesmo;

d) Os perfis de impurezas para a substância ativa existente foram estabelecidos.

6. Os lotes selecionados para validação retrospetiva devem ser:

a) Representativos de todos os lotes fabricados durante o período de revisão, incluindo os lotes que não cumpriram as especificações;

b) Em número suficiente para demonstrar a consistência do processo.

7. Podem utilizar-se amostras de retenção para os testes de validação retrospetiva.

Artigo 55.º

Programa de validação do processo

1. O número de ciclos de processo a executar para efeitos de validação depende da complexidade do processo ou da criticalidade da mudança do processo em ponderação.

2. Para validações prospetivas e simultâneas, devem ser utilizados, no mínimo, três lotes de produção consecutivos e satisfatórios. Em situações em que se justifique a execução de ciclos de processo adicionais para provar a consistência do processo (por exemplo, processos de produção de substâncias ativas complexos ou de longa duração), este número deve ser aumentado.

3. Para efeitos de validação retrospetiva, devem ser examinados dados de dez a trinta lotes consecutivos para avaliar a consistência do processo.

4. Em derrogação do n.º 3, um número inferior de lotes pode ser examinado para efeitos de validação retrospetiva, se tal se justificar.

5. Os parâmetros críticos do processo devem ser controlados e monitorizados durante os estudos de validação do processo. Os parâmetros do processo não relacionados com a qualidade, tais como variáveis controladas para minimizar o consumo de energia ou a utilização de equipamento, podem ser excluídos da validação do processo.

6. A validação do processo deve confirmar que o perfil de impurezas para cada substância ativa está dentro dos limites especificados. O perfil de impurezas deve ser comparável ou superior aos dados históricos e, se for caso disso, comparável ou superior ao perfil determinado durante o desenvolvimento do processo ou ao dos lotes utilizados em ensaios clínicos e toxicológicos fundamentais.

Artigo 56.º

Revisão periódica dos sistemas validados

1. Os sistemas e processos validados devem ser revistos periodicamente.

2. Se não tiverem sido introduzidas mudanças significativas do sistema ou processo e se uma revisão da qualidade confirmar que o sistema ou processo produz consistentemente material que cumpre as suas especificações, não é necessária qualquer revalidação.

Artigo 57.º

Validação da limpeza

1. Os procedimentos de limpeza devem ser validados. A validação da limpeza deve ser orientada para as situações ou fases do processo em que a contaminação ou a transferência de materiais representa o maior risco para a qualidade da substância ativa.

2. A validação dos procedimentos de limpeza deve refletir os padrões reais de utilização do equipamento. Se várias substâncias ativas ou produtos intermédios forem fabricados no mesmo equipamento e o equipamento for limpo pelo mesmo processo, pode selecionar-se uma substância ativa ou um produto intermédio representativo para efeitos de validação da limpeza. Esta seleção deve basear-se:

a) Na solubilidade do produto intermédio ou substância ativa;

b) Na dificuldade de limpeza;

c) No cálculo dos limites de resíduos com base na potência, toxicidade e estabilidade.

3. O protocolo de validação da limpeza deve descrever:

a) O equipamento a limpar;

b) Os procedimentos;

c) Os materiais;

d) Os níveis de limpeza aceitáveis;

e) Os parâmetros a monitorizar e a controlar;

f) Os métodos analíticos a aplicar;

g) O tipo de amostras a obter e a forma como as amostras são colhidas e rotuladas.

4. A amostragem deve recorrer a esfregaços, enxaguamento ou métodos alternativos (por exemplo, extração direta), conforme adequado, para detetar resíduos solúveis e insolúveis. Os métodos de amostragem utilizados devem permitir a medição quantitativa dos níveis de resíduos remanescentes nas superfícies do equipamento após a limpeza.

5. Devem ser aplicados métodos analíticos validados com sensibilidade adequada para detetar resíduos ou contaminantes. O limite de deteção de cada método analítico deve ser suficientemente sensível para detetar o nível aceitável estabelecido para o resíduo ou contaminante. Deve ser estabelecido o nível de recuperação que o método é capaz de alcançar. Os limites de resíduos devem ser práticos, alcançáveis, verificáveis e baseados no resíduo mais nocivo. Podem ser estabelecidos limites com base na atividade farmacológica, toxicológica ou fisiológica mínima conhecida da substância ativa ou do seu componente mais nocivo.

6. Os testes de limpeza ou desinfeção do equipamento devem contemplar a contaminação microbiológica e por endotoxinas para os processos em que seja necessário reduzir a contagem microbiológica total ou as endotoxinas na substância ativa, ou para outros processos em que esses tipos de contaminação possam suscitar preocupações (por exemplo, substâncias ativas não estéreis utilizadas no fabrico de produtos esterilizados).

7. Os procedimentos de limpeza devem ser monitorizados a intervalos adequados após a validação, a fim de garantir que são eficazes quando aplicados durante a produção de rotina. A limpeza do equipamento pode ser monitorizada, sempre que possível, através de testes analíticos e exames visuais. A inspeção visual pode permitir a deteção de contaminação grosseira concentrada em pequenas áreas que, de outro modo, poderia não ser detetada por amostragem ou análise.

Artigo 58.º

Validação dos métodos analíticos

1. Os métodos analíticos devem ser validados, a menos que o método utilizado esteja incluído na farmacopeia pertinente ou noutra norma de referência oficialmente reconhecida. A adequação de todos os métodos de teste utilizados deve ser verificada em condições reais de utilização e essa verificação deve ser documentada.

2. A validação dos métodos analíticos deve ser efetuada em conformidade com os requisitos estabelecidos nas orientações intituladas *Guideline on validation of analytical procedures: methodology* ([6]). O grau de validação analítica deve refletir a finalidade da análise e a fase do processo de produção da substância ativa.

3. Devem ser mantidos registos completos de qualquer modificação de um método analítico validado. Esses registos devem incluir o motivo da modificação e os dados adequados para verificar que a modificação produz resultados tão exatos e fiáveis como o método estabelecido.

CAPÍTULO XIII

CONTROLO DE ALTERAÇÕES

Artigo 59.º

Requisitos gerais para o controlo das mudanças

1. Deve ser estabelecido um sistema formal de controlo das mudanças para avaliar todas as mudanças suscetíveis de afetar a produção e o controlo do produto intermédio ou da substância ativa.

([6]) Agência Europeia de Medicamentos, *Guideline on validation of analytical procedures: methodology* (não traduzido para português) (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Os procedimentos escritos descrevem a identificação, a documentação, a revisão adequada e a aprovação das mudanças das matérias-primas, das especificações, dos métodos analíticos, das instalações, dos sistemas de apoio, dos equipamentos (incluindo equipamento informático e *software*), das fases do processamento e dos materiais de rotulagem e de acondicionamento.

3. Quaisquer propostas de mudança que afetem as boas práticas de fabrico devem ser redigidas, revistas e aprovadas pela unidade organizativa adequada e revistas e aprovadas pela unidade de qualidade.

4. Deve avaliar-se o potencial impacto das mudanças propostas na qualidade das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios. Um procedimento de classificação pode contribuir para a determinação do nível de testagem, validação e documentação necessário para fundamentar as mudanças de um processo validado. As mudanças devem ser classificadas (por exemplo, como menores ou maiores) em função da natureza e da extensão das mesmas e dos efeitos que possam ter no processo.

5. Deve ser efetuada uma avaliação científica para determinar quais os testes e estudos de validação adicionais necessários para fundamentar as mudanças de um processo validado.

6. Todos os documentos afetados pelas mudanças devem ser revistos e atualizados sempre que as mudanças aprovadas são executadas.

7. Após a execução da mudança, deve realizar-se uma avaliação dos primeiros lotes produzidos ou testados de acordo com a mudança.

8. Deve avaliar-se a possibilidade de mudanças críticas afetarem as datas de reensaio ou os prazos de validade estabelecidos. Sempre que necessário, as amostras das substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios produzidos pelo processo modificado devem ser submetidas a um programa de estabilidade acelerado e adicionadas ao programa em prol da estabilidade contínua.

9. Os fabricantes do medicamento veterinário devem ser notificados das mudanças dos procedimentos estabelecidos de produção e controlo do processo suscetíveis de afetar a qualidade da substância ativa utilizada no medicamento veterinário.

CAPÍTULO XIV

REJEIÇÃO E REUTILIZAÇÃO DE MATERIAIS

Artigo 60.º

Rejeição

As substâncias ativas e respetivos produtos intermédios que não cumpram as especificações estabelecidas devem ser identificados como tal e colocados em quarentena. A eliminação final dos materiais rejeitados deve ser registada.

Artigo 61.º

Reprocessamento

1. Um produto intermédio ou uma substância ativa, incluindo os que não cumpram as normas ou especificações, pode ser reintroduzido no processo de fabrico e ser objeto de reprocessamento através da repetição de uma fase de cristalização ou de outras fases adequadas de manipulação química ou física (por exemplo, destilação, filtração, cromatografia, moagem) que façam parte do processo de fabrico estabelecido. Sempre que seja utilizado para a maioria dos lotes, esse reprocessamento é considerado parte do processo de fabrico normal.

2. A introdução, num processo, de material que não tenha reagido e a repetição de uma reação química são consideradas como reprocessamento, a menos que façam parte do processo estabelecido. Este tipo de reprocessamento deve ser precedido de uma avaliação cuidadosa, a fim de assegurar que a qualidade da substância ativa ou respetivos produtos intermédios não é afetada negativamente pela potencial formação de subprodutos e de materiais que tenham reagido de maneira excessiva.

Artigo 62.º

Retransformação

1. Os lotes que não estejam em conformidade com as normas ou especificações estabelecidas não podem ser retransformados, a menos que tenha sido realizada uma investigação sobre o motivo da não conformidade.

2. Os lotes que tenham sido retransformados devem ser submetidos a avaliações, testes e ensaios de estabilidade adequados, caso se justifique, e documentados a fim de demonstrar que o produto retransformado é de qualidade equivalente à dos lotes produzidos pelo processo original.

3. A validação simultânea pode ser utilizada como abordagem de validação para os procedimentos de retransformação. No caso de existir apenas um lote a retransformar, pode redigir-se um relatório que permita proceder à libertação do lote uma vez que se prove que este é aceitável.

4. Os procedimentos devem incluir uma comparação entre o perfil de impurezas de cada lote retransformado com os lotes fabricados pelo processo estabelecido. Se os métodos analíticos de rotina não forem adequados para caracterizar o lote retransformado, devem utilizar-se métodos adicionais.

Artigo 63.º

Recuperação de materiais e solventes

1. Os reagentes, os produtos intermédios ou a substância ativa podem ser recuperados (por exemplo, a partir do licor-mãe ou de filtrados), desde que existam procedimentos aprovados para a recuperação e que os materiais recuperados cumpram as especificações exigidas.

2. Os solventes podem ser recuperados e reutilizados nos mesmos processos ou em processos diferentes, desde que os processos de recuperação sejam controlados e monitorizados de modo a garantir que os solventes cumprem as normas estabelecidas antes da reutilização ou da mistura com outros materiais aprovados.

3. Os solventes e reagentes novos e recuperados podem ser combinados, desde que os testes adequados tenham demonstrado a sua adequação para o fim a que se destinam.

4. A utilização de solventes recuperados, licores-mãe e outros materiais recuperados deve ser devidamente documentada.

Artigo 64.º

Devoluções

1. Os produtos intermédios ou substâncias ativas devolvidos devem ser claramente rotulados como tal e colocados em quarentena.

2. Se as condições em que os produtos intermédios ou as substâncias ativas devolvidos foram armazenados ou expedidos antes ou durante a devolução, ou o estado dos recipientes suscitarem dúvidas quanto à sua qualidade, os produtos intermédios ou substâncias ativas devolvidos devem ser reprocessados, retransformados ou destruídos, consoante o caso.

3. Os registos dos produtos intermédios ou substâncias ativas devolvidos devem ser mantidos em conformidade com o disposto no artigo 21.º, n.º 4, do Regulamento de Execução (UE) 2021/1280 da Comissão ([7]).

([7]) Regulamento de Execução (UE) 2021/1280 da Comissão, de 2 de agosto de 2021, relativo às medidas sobre as boas práticas de distribuição de substâncias ativas utilizadas como matérias-primas em medicamentos veterinários em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 279 de 3.8.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

CAPÍTULO XV

RECLAMAÇÕES E RECOLHAS

Artigo 65.º

Procedimentos relativos às reclamações e recolhas para os fabricantes

1. Deve ser instituído um sistema que garanta que todas as reclamações relacionadas com a qualidade, quer sejam recebidas oralmente ou por escrito, são registadas e cuidadosamente investigadas e que são aplicadas as medidas adequadas, incluindo a recolha da substância ativa, se for caso disso. Devem ser desenvolvidos procedimentos operacionais que descrevam as medidas a tomar após a receção de uma reclamação relacionada com a qualidade.

2. O registo da reclamação deve incluir os seguintes elementos:

a) O nome ou empresa, endereço permanente ou sede social do autor da reclamação;

b) O nome, o título, se for caso disso, e os contactos da pessoa que apresenta a reclamação;

c) A natureza da reclamação, incluindo o nome e número de lote da substância ativa;

d) A data de receção da reclamação;

e) A ação tomada inicialmente, incluindo as datas e a identidade da pessoa que toma a medida;

f) Qualquer medida de acompanhamento adotada;

g) A resposta dada ao autor da reclamação, incluindo a data da resposta;

h) A decisão final sobre o lote do produto intermédio ou da substância ativa em causa.

3. Sempre que é detetado um defeito de qualidade num lote, ou se existirem suspeitas de defeitos de qualidade, deve ponderar-se a necessidade de verificar outros lotes ou, se for caso disso, outros produtos, a fim de determinar se estes também foram afetados. Devem ser investigados os lotes que possam conter porções do lote ou componentes defeituosos.

4. A prioridade durante uma investigação é assegurar que são tomadas medidas adequadas de minimização dos riscos. Todas as decisões e medidas adotadas devem refletir o nível de risco e ser documentadas. A eficácia das medidas corretivas e preventivas aplicadas deve ser monitorizada.

5. São estabelecidos procedimentos para a recolha de substâncias ativas, que devem incluir a forma como a recolha deve ser iniciada, quem deve ser informado em caso de recolha (incluindo as autoridades competentes) e a forma como o material recolhido deve ser tratado.

CAPÍTULO XVI

ATIVIDADES SUBCONTRATADAS

Artigo 66.º

Requisitos aplicáveis às atividades subcontratadas

1. A subcontratação de operações relacionadas com o fabrico ou o controlo de substâncias ativas deve ser efetuada por meio de um contrato escrito que preveja uma delimitação clara das responsabilidades de cada parte.

2. O contrato deve abranger os seguintes aspetos adicionais:

a) O adjudicatário deve respeitar as boas práticas de fabrico de substâncias ativas;

b) O adjudicatário deve permitir a realização de auditorias pelo adjudicador em relação às atividades subcontratadas;

c) Todos os registos relacionados com as atividades subcontratadas devem ser conservados no local onde a atividade decorre e devem ser facilmente acessíveis;

d) O adjudicatário não pode subcontratar nenhuma das partes do trabalho que lhe sejam atribuídas nos termos do contrato sem autorização escrita do adjudicador;

e) O adjudicatário não pode introduzir mudanças do processo, do equipamento, dos métodos de teste, das especificações ou de outros requisitos contratuais sem autorização escrita do adjudicador.

3. Todas as operações de fabrico ou de controlo subcontratadas devem cumprir as boas práticas de fabrico de substâncias ativas utilizadas como materiais de base em medicamentos veterinários. Deve ser dada especial atenção à prevenção da contaminação cruzada e à garantia da rastreabilidade.

4. Os adjudicatários devem ser auditados pelo adjudicador, a fim de garantir a conformidade com as boas práticas de fabrico de substâncias ativas utilizadas como materiais de base em medicamentos veterinários no que diz respeito às operações específicas que decorrem nos locais previstos no contrato.

CAPÍTULO XVII

ENTIDADES ENVOLVIDAS NO REACONDICIONAMENTO E NA REETIQUETAGEM

Artigo 67.º

Rastreabilidade das substâncias ativas e dos produtos intermédios

As entidades envolvidas no reacondicionamento ou na reetiquetagem das substâncias ativas e respetivos produtos intermédios devem assegurar a rastreabilidade completa das substâncias ativas e dos produtos intermédios, mantendo registos em conformidade com o artigo 13.º, n.º 3, do Regulamento de Execução (UE) 2021/1280 relativo às boas práticas de distribuição de substâncias ativas utilizadas como matérias-primas em medicamentos veterinários.

Artigo 68.º

Gestão da qualidade

1. O reacondicionamento, a reetiquetagem e a conservação das substâncias ativas e respetivos produtos intermédios devem ser efetuadas no âmbito de controlos adequados das boas práticas de fabrico, a fim de evitar trocas acidentais e perdas de pureza ou identidade da substância ativa ou do produto intermédio.

2. O reacondicionamento deve ser efetuado em condições ambientais adequadas a fim de evitar a contaminação e a contaminação cruzada.

Artigo 69.º

Estudos de estabilidade

Sempre que a substância ativa ou o produto intermédio é reacondicionado num tipo de recipiente diferente do utilizado inicialmente pelo fabricante da substância ativa ou do produto intermédio, devem ser realizados estudos de estabilidade a fim de fundamentar os prazos de validade ou as datas de reensaio atribuídos(as).

Artigo 70.º

Transferência de informações

As entidades envolvidas no reacondicionamento ou na reetiquetagem devem:

a) Transferir as informações pertinentes para os seus clientes e para as autoridades competentes, em conformidade com o disposto no artigo 19.º do Regulamento de Execução (UE) 2021/1280 relativo às boas práticas de distribuição de substâncias ativas utilizadas como matérias-primas em medicamentos veterinários;

b) Garantir a conformidade com o artigo 47.º no que diz respeito aos certificados de análise.

CAPÍTULO XVIII

REQUISITOS ESPECÍFICOS APLICÁVEIS ÀS SUBSTÂNCIAS ATIVAS FABRICADAS POR CULTURA CELULAR OU FERMENTAÇÃO

Artigo 71.º

Geral

1. O presente capítulo é aplicável às substâncias ativas e respetivos produtos intermédios fabricados por cultura celular ou fermentação utilizando organismos naturais ou recombinantes.

2. O presente capítulo é aplicável a partir do ponto em que um tubo do banco de células é retirado para utilização no fabrico de uma substância ativa ou respetivos produtos intermédios.

3. No caso de substâncias ativas ou produtos intermédios fabricados através de culturas celulares ou de fermentação, pode ser necessário controlar a carga microbiana, a contaminação viral e as endotoxinas durante o fabrico, bem como monitorizar o processo em determinadas fases, dependendo da origem, do método de preparação e da utilização prevista da substância ativa ou do respetivo produto intermédio.

4. Devem ser utilizados equipamentos e controlos ambientais adequados para minimizar o risco de contaminação. Os critérios de aceitabilidade relativos à qualidade ambiental e a frequência da monitorização dependem da fase de produção e das respetivas condições (sistemas abertos, fechados ou confinados).

5. Os controlos dos processos devem ter em conta:

a) A manutenção do banco de células de trabalho, se for caso disso;

b) A inoculação e expansão adequadas da cultura;

c) O controlo dos parâmetros críticos de funcionamento durante a fermentação ou a cultura celular;

d) A monitorização do processo de crescimento celular, da viabilidade (para a maioria dos processos de cultura celular) e da produtividade, se for caso disso;

e) Os procedimentos de colheita e purificação que eliminem células, resíduos celulares e componentes dos meios, protegendo simultaneamente as substâncias ativas ou respetivos produtos intermédios da contaminação (nomeadamente de natureza microbiológica) e da perda de qualidade;

f) A monitorização da carga microbiana e, se necessário, dos níveis de endotoxinas nas fases de produção adequadas;

g) As preocupações de segurança viral, tal como descritas na orientação Q5A da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH) ([8]), se for caso disso.

6. Sempre que adequado, deve ser demonstrada a eliminação de componentes dos meios, das proteínas da célula hospedeira, de outras impurezas relacionadas com o processo e das impurezas ou contaminantes relacionados com o produto.

Artigo 72.º

Manutenção dos bancos de células e manutenção de registos

1. O acesso aos bancos de células deve ser limitado ao pessoal autorizado.

2. Os bancos de células devem ser mantidos em condições de armazenamento concebidas para permitir a viabilidade celular e evitar a contaminação. Deve ser tida em conta a orientação internacional Q5A da ICH.

3. Devem ser mantidos registos da utilização dos tubos dos bancos de células e das suas condições de armazenamento.

4. Se for caso disso, os bancos de células devem ser periodicamente monitorizados para determinar a sua adequação para utilização.

([8]) *ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin* (não traduzido para português).

Artigo 73.º

Cultura celular ou fermentação

1. Sempre que possível, devem ser utilizados sistemas fechados ou confinados quando é necessária a adição assética de substratos celulares, meios, tampões e gases. Se a inoculação do recipiente inicial ou as subsequentes transferências ou adições (meios, tampões) forem efetuadas em recipientes abertos, devem existir controlos e procedimentos para minimizar o risco de contaminação.

2. Se a qualidade da substância ativa for suscetível de ser afetada por contaminação microbiana, as manipulações com recipientes abertos devem ser realizadas em câmaras de biossegurança ou em ambientes controlados semelhantes.

3. O pessoal deve utilizar vestuário adequado e tomar precauções especiais ao manusear as culturas.

4. Os parâmetros críticos de funcionamento (por exemplo, temperatura, pH, velocidade de agitação, adição de gases, pressão) devem ser monitorizados para garantir a conformidade com o processo estabelecido. O crescimento celular, a viabilidade (para a maioria dos processos de cultura celular) e, se for caso disso, a produtividade devem também ser monitorizados. Os parâmetros críticos variarão de um processo para outro e, no caso da fermentação clássica, determinados parâmetros (por exemplo, viabilidade celular) poderão não ter de ser monitorizados.

5. O equipamento de cultura celular deve ser limpo e esterilizado após a utilização. Se for caso disso, o equipamento de fermentação deve ser limpo e desinfetado ou esterilizado.

6. Os meios de cultura devem ser esterilizados antes da utilização, se for caso disso, para proteger a qualidade da substância ativa.

7. Devem existir procedimentos adequados para detetar a contaminação e determinar as medidas a tomar. Esses procedimentos devem incluir instruções sobre como determinar o impacto da contaminação no produto, como descontaminar o equipamento e como fazê-lo retomar um estado que permita a sua utilização em lotes subsequentes. Os organismos estranhos detetados durante os processos de fermentação devem ser identificados adequadamente e, se necessário, deve avaliar-se o efeito da sua presença na qualidade do produto. Os resultados dessas avaliações devem ser tidos em conta na disposição do material produzido.

8. Devem ser mantidos registos das situações de contaminação.

9. A utilização de equipamento partilhado (multiprodutos) deve basear-se numa avaliação dos riscos e pode justificar a realização de testes adicionais após a limpeza entre campanhas, se for caso disso, para prevenir o risco de contaminação cruzada.

Artigo 74.º

Colheita, isolamento e purificação

1. As fases de colheita, quer para eliminar células ou componentes celulares, quer para recolher componentes celulares após a rutura celular, devem ser realizadas em equipamento e áreas concebidos para minimizar o risco de contaminação.

2. Os procedimentos de colheita e purificação para eliminar ou inativar o organismo produtor, os detritos celulares e os componentes dos meios (minimizando simultaneamente a degradação, a contaminação e a perda de qualidade) devem ser adequados para garantir que a qualidade da substância ativa ou do produto intermédio recuperado é consistente.

3. Todo o equipamento deve ser adequadamente limpo e, se for caso disso, desinfetado após a utilização. Podem ser utilizados vários lotes sucessivos sem efetuar uma limpeza, desde que a qualidade da substância ativa ou respetivo produto intermédio não seja comprometida.

4. Se forem utilizados sistemas abertos, a purificação deve ser efetuada em condições ambientais adequadas para garantir a qualidade do produto.

5. Pode ser adequado realizar controlos suplementares, como a utilização de resinas cromatográficas específicas ou testes adicionais, caso se pretenda utilizar equipamento para múltiplos produtos. A introdução desses métodos está sujeita a uma avaliação dos riscos.

Artigo 75.º

Fases de eliminação e inativação viral

1. As fases de eliminação e inativação viral devem ser realizadas dentro dos seus parâmetros validados.

2. Devem tomar-se precauções adequadas para evitar a possível contaminação viral entre as fases anterior e posterior à eliminação ou inativação viral. O processamento aberto deve ser efetuado em áreas separadas de outras atividades de processamento e com uma unidade de tratamento do ar separada.

3. Normalmente, o mesmo equipamento não deve ser utilizado em diferentes fases de purificação. Nos casos em que é utilizado o mesmo equipamento, este deve ser adequadamente limpo e desinfetado antes da sua reutilização.

4. Devem ser tomadas precauções adequadas para evitar uma possível transferência de vírus (por exemplo, através do equipamento ou do ambiente) provenientes de fases anteriores.

CAPÍTULO XIX

REQUISITOS ESPECÍFICOS APLICÁVEIS ÀS SUBSTÂNCIAS ATIVAS GASOSAS

Artigo 76.º

Substâncias ativas gasosas

1. A produção de substâncias ativas gasosas através de um processo contínuo (por exemplo, separação do ar) deve ser continuamente monitorizada em termos de qualidade. Os resultados desta monitorização devem ser mantidos de forma a permitir a avaliação das tendências.

2. As transferências e entregas de gás criogénico e liquefeito e o enchimento e rotulagem de cilindros e recipientes criogénicos móveis devem cumprir os requisitos estabelecidos no anexo III, secções V.6.1 e V.6.2, do Regulamento de Execução (UE) 2025/2091 que estabelece boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

CAPÍTULO XX

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 77.º

Entrada em vigor e aplicação

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 16 de julho de 2026.

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

Feito em Bruxelas, em 17 de outubro de 2025.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO

Ponto de partida para o fabrico de substâncias ativas

O ponto em que o material de base da substância ativa é normalmente introduzido no processo de fabrico é indicado no quadro seguinte:

Tipo de fabrico	Fases de fabrico das substâncias ativas				
Fabrico químico	Produção do material de base da substância ativa	Introdução do material de base da substância ativa no processo	Produção de produtos(s) intermédio(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
Substância ativa derivada de fontes de origem animal	Colheita de órgãos, fluidos ou tecidos	Corte, mistura e/ou transformação inicial	Introdução do material de base da substância ativa no processo	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
Substância ativa extraída de plantas	Colheita de plantas	Corte e extração(ões) inicial(is)	Introdução do material de base da substância ativa no processo	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
Extratos derivados de plantas utilizados como substância ativa	Colheita de plantas	Corte e extração(ões) inicial(is)		Extração posterior	Processamento físico e acondicionamento
Substância ativa constituída por plantas cominuídas ou em pó	Colheita de plantas e/ou cultivo e colheita	Corte/ cominuição			Processamento físico e acondicionamento
Biotecnologia: fermentação/ cultura celular	Criação de um banco principal de células e de um banco de células de trabalho	Manutenção de um banco de células de trabalho	Cultura celular e/ /ou fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento
Fermentação clássica para a produção de uma substância ativa	Criação de um banco de células	Manutenção de um banco de células	Introdução das células no processo de fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e acondicionamento

As fases de fabrico das substâncias ativas às quais se aplica o presente regulamento estão assinaladas a cinzento.