DIRECTIVA 2003/94/CE DA COMISSÃO

de 8 de Outubro de 2003

que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano [1], com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2003/63/CE da Comissão [2], e, nomeadamente, o seu artigo 47.º,

Considerando o seguinte:

(1) Todos os medicamentos para uso humano fabricados na Comunidade, ou para ela importados, incluindo os que se destinam à exportação, devem ser fabricados de acordo com os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico.

(2) Esses princípios e directrizes estão contidos na Directiva 91/356/CEE, de 13 de Junho de 1991, que estabelece os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano [3].

(3) O n.º 3 do artigo 13.º da Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano [4], requer que sejam elaboradas, segundo as directrizes das boas práticas de fabrico, as indicações pormenorizadas relativas aos elementos a tomar em conta na avaliação dos medicamentos experimentais para uso humano, tendo em vista a libertação de lotes na Comunidade.

(4) Assim, é necessário tornar extensivas e adaptar as disposições da Directiva 91/356/CEE às boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais.

(5) Uma vez que a maior parte das suas disposições necessita de ser adaptada por razões de clareza, a Directiva 91/356/CEE deve ser substituída.

(6) Para assegurar a observância dos princípios e directrizes das boas práticas de fabrico, é necessário definir medidas pormenorizadas respeitantes às inspecções efectuadas pelas autoridades competentes e a determinadas obrigações do fabricante.

(7) Importa que todos os fabricantes estejam envolvidos no sistema de gestão efectiva da qualidade das respectivas operações de fabrico, o que pressupõe a aplicação de um sistema de garantia da qualidade farmacêutica.

(8) Os princípios e as directrizes das boas práticas de fabrico devem ser estabelecidos relativamente a gestão da qualidade, pessoal, instalações e equipamento, documentação, produção, controlo da qualidade, subcontratação, reclamações, recolha de produtos e auto-inspecções.

(9) Para proteger os participantes em ensaios clínicos e para garantir a rastreabilidade dos medicamentos experimentais, é necessário estabelecer medidas específicas respeitantes à rotulagem desses medicamentos.

(10) As medidas previstas na presente directiva estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano, criado ao abrigo do artigo 121.º da Directiva 2001/83/CE,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1.º

Âmbito de aplicação

A presente directiva define os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico relativamente aos medicamentos para uso humano, para cujo fabrico seja exigida a autorização referida no artigo 40.º da Directiva 2001/83/CE, bem como relativamente aos medicamentos experimentais para uso humano, para cujo fabrico seja exigida a autorização referida no artigo 13.º da Directiva 2001/20/CE.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos da presente directiva, aplicam-se as seguintes definições:

1. «Medicamento»: qualquer medicamento, tal como definido no n.º 2 do artigo 1.º da Directiva 2001/83/CE.

2. «Medicamento experimental»: qualquer medicamento, tal como definido na alínea d) do artigo 2.º da Directiva 2001/20/CE.

3. «Fabricante»: qualquer pessoa que exerça as actividades para as quais é exigida a autorização referida no n.º 1 e no n.º 3 do artigo 40.º da Directiva 2001/83/CE ou a autorização referida no n.º 1 do artigo 13.º da Directiva 2001/20/CE.

[1] JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.
[2] JO L 159 de 27.6.2003, p. 46.
[3] JO L 193 de 17.7.1991, p. 30.
[4] JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

4. «Pessoa qualificada»: a pessoa a que faz referência o artigo 48.º da Directiva 2001/83/CE ou o n.º 2 do artigo 13.º da Directiva 2001/20/CE.

5. «Garantia da qualidade farmacêutica»: todo o conjunto de medidas organizadas destinadas a garantir que os medicamentos ou os medicamentos experimentais tenham a qualidade necessária para a utilização prevista.

6. «Boas práticas de fabrico»: a componente da garantia da qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista.

7. «Ocultação»: ocultação deliberada da identidade de um medicamento experimental, de acordo com as instruções do promotor.

8. «Quebra da ocultação»: quebra do código de identificação do medicamento ocultado.

Artigo 3.º

Inspecções

1. Os Estados-Membros devem assegurar, através das inspecções repetidas previstas no n.º 1 do artigo 111.º da Directiva 2001/83/CE e das inspecções previstas no n.º 1 do artigo 15.º da Directiva 2001/20/CE, que os fabricantes observam os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico estabelecidos na presente directiva. Os Estados-Membros deverão ainda ter em conta a compilação, publicada pela Comissão, dos procedimentos comunitários relativos às inspecções e à troca de informações.

2. No que respeita à interpretação destes princípios e directrizes das boas práticas de fabrico, os fabricantes e as autoridades competentes devem ter em conta as directrizes circunstanciadas referidas no segundo parágrafo do artigo 47.º da Directiva 2001/83/CE, publicadas pela Comissão no «Guia das boas práticas de fabrico dos medicamentos e dos medicamentos experimentais».

Artigo 4.º

Conformidade com as boas práticas de fabrico

1. O fabricante deve assegurar que todas as operações de fabrico se efectuem em conformidade com as boas práticas de fabrico e com as respectivas autorizações de fabrico. Esta medida é igualmente aplicável aos medicamentos destinados exclusivamente à exportação.

2. No que respeita aos medicamentos e aos medicamentos experimentais importados de países terceiros, os importadores devem assegurar que os medicamentos foram fabricados de acordo com normas que sejam no mínimo equivalentes às boas práticas de fabrico fixadas pela Comunidade.

Além disso, os importadores de medicamentos devem assegurar que estes foram fabricados por fabricantes devidamente autorizados para tal. Os importadores de medicamentos experimentais devem assegurar que estes foram fabricados por um fabricante notificado e aceite, para esse fim, pelas autoridades competentes.

Artigo 5.º

Conformidade com a autorização de introdução no mercado

1. O fabricante deve assegurar que todas as operações para o fabrico de medicamentos cuja introdução no mercado careça de autorização são efectuadas no respeito das informações dadas no pedido de autorização e aceites pelas autoridades competentes.

No caso de medicamentos experimentais, o fabricante deve assegurar que todas as operações são efectuadas de acordo com a informação dada pelo promotor, nos termos do n.º 2 do artigo 9.º da Directiva 2001/20/CE, e aceites pelas autoridades competentes.

2. O fabricante deve proceder à análise periódica dos respectivos métodos de fabrico, à luz dos progressos científicos e técnicos e dos avanços na elaboração do medicamento experimental.

Caso se revele necessário modificar o processo de autorização de introdução no mercado ou introduzir uma alteração ao pedido referida no n.º 2 do artigo 9.º da Directiva 2001/20/CE, a proposta de modificação deve ser submetida à apreciação das autoridades competentes.

Artigo 6.º

Sistema de garantia da qualidade

O fabricante deve criar e aplicar um sistema eficaz de garantia da qualidade farmacêutica, que envolva a participação activa da gestão e do pessoal dos vários departamentos.

Artigo 7.º

Pessoal

1. O fabricante deve dispor em cada local de fabrico de pessoal competente, adequadamente qualificado e em número suficiente para que se alcancem os objectivos de garantia da qualidade farmacêutica.

2. As funções do pessoal de gestão e fiscalização, incluindo das pessoas qualificadas responsáveis pela aplicação e pelo funcionamento das boas práticas de fabrico, devem ser definidas nas descrições das funções. As suas relações hierárquicas devem encontrar-se definidas num organograma. Os organogramas e as descrições das funções devem ser aprovados em conformidade com os procedimentos internos do fabricante.

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

4. O pessoal deve receber formação inicial e contínua, cuja eficácia é verificada, nomeadamente no que respeita à teoria e prática das noções de garantia da qualidade e boa prática de fabrico e, sempre que necessário, no que respeita aos requisitos particulares do fabrico de medicamentos experimentais.

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

Artigo 8.º

Instalações e equipamento

1. As instalações e o equipamento de fabrico devem estar localizados e ser concebidos, construídos, adaptados e mantidos em moldes adequados às operações a efectuar.

2. A disposição, concepção e utilização das instalações e do equipamento devem processar-se por forma a minimizar o risco de erros e permitir a limpeza e manutenção eficazes, para evitar a contaminação, a contaminação cruzada e, em geral, qualquer efeito indesejável para a qualidade do produto.

3. As instalações e o equipamento previstos para os processos de fabrico que sejam vitais para a qualidade dos produtos devem ser submetidos a qualificação e validação adequadas.

Artigo 9.º

Documentação

1. O fabricante deve estabelecer e manter um sistema de documentação com base em especificações, fórmulas de fabrico, instruções de processamento e embalagem e procedimentos e registos das várias operações de fabrico que execute. Os documentos devem ser claros, isentos de erros e actualizados. O fabricante deve dispor de procedimentos previamente elaborados relativos a operações e condições gerais de fabrico, bem como de documentos específicos relativos ao fabrico de cada lote. Este conjunto de documentos deve permitir reconstituir o fabrico de cada lote e as alterações introduzidas aquando do desenvolvimento de medicamentos experimentais.

Para um medicamento, a documentação relativa aos lotes deve ser conservada durante, pelo menos, um ano após o termo do prazo de validade dos mesmos ou, pelo menos, cinco anos após a certificação prevista no n.º 3 do artigo 51.º da Directiva 2001/83/CE, se este for o período mais alargado.

No caso dos medicamentos experimentais, a documentação relativa aos lotes deve ser conservada durante, pelo menos, cinco anos após a conclusão ou a cessação formal do último ensaio clínico em que os lotes tenham sido utilizados. O promotor ou o titular da autorização de introdução no mercado, quando se trate de duas pessoas diferentes, garante que os registos são conservados nas condições exigidas para a autorização de introdução no mercado, de acordo com o anexo I da Directiva 2001/83/CE, se forem necessários para uma autorização de introdução no mercado posterior.

2. Caso se utilizem sistemas de tratamento de dados electrónicos, fotográficos ou outros, em vez de documentos escritos, o fabricante deve proceder previamente à validação dos sistemas através da comprovação da adequação do armazenamento dos dados durante o período previsto de armazenamento. Os dados armazenados nestes sistemas devem poder ser rapidamente disponibilizados em formato legível a pedido das autoridades competentes. Os dados armazenados electronicamente devem estar protegidos, por métodos tais como a duplicação ou cópias de segurança e transferência para outro sistema de armazenamento, por forma a não serem perdidos ou danificados, e devem ser mantidos registos de verificação.

Artigo 10.º

Produção

1. As várias operações de produção devem efectuar-se de acordo com instruções e procedimentos previamente definidos e com as boas práticas de fabrico. Meios suficientes e adequados devem estar disponíveis para se efectuarem os controlos durante o fabrico. Todos os desvios do processo de fabrico e defeitos de produção devem ser documentados e investigados em profundidade.

2. Devem ser adoptadas medidas técnicas ou organizativas adequadas que evitem a contaminação cruzada e a mistura involuntária de produtos. No caso de medicamentos experimentais, será concedida particular atenção ao manuseamento dos medicamentos durante e após quaisquer operações de ocultação.

3. No caso dos medicamentos, todos os processos de fabrico novos, ou as alterações importantes de um dado processo de fabrico de um medicamento, devem ser validados. As fases críticas do processo de fabrico devem ser objecto de revalidações periódicas.

4. No caso dos medicamentos experimentais, o processo de fabrico deve ser validado integralmente, tendo em conta a etapa de desenvolvimento do medicamento. Serão validadas, pelo menos, as fases críticas do processo, tais como a esterilização. Todas as fases da concepção e do desenvolvimento do processo de fabrico devem ser documentadas integralmente.

Artigo 11.º

Controlo da qualidade

1. O fabricante deve criar e manter um sistema de controlo da qualidade sob a responsabilidade de uma pessoa que preencha os requisitos necessários em termos de qualificações e seja independente da produção.

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

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

No caso dos medicamentos experimentais, o promotor deve assegurar que o laboratório contratado preenche as condições exigidas em conformidade com o pedido referido no n.º 2 do artigo 9.º da Directiva 2001/20/CE, tal como aceite pela autoridade competente. Em caso de importação de países terceiros, o controlo analítico não é obrigatório.

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

4. Devem conservar-se amostras de todos os lotes de medicamentos acabados durante, no mínimo, um ano após o termo do prazo de validade.

Devem conservar-se amostras suficientes de todos os lotes de medicamentos experimentais formulados a granel e dos principais componentes de embalagem utilizados para cada lote do medicamento acabado durante, pelo menos, dois anos após a conclusão ou a cessação formal do último ensaio clínico, de acordo com o que for mais recente, em que os lotes tenham sido utilizados.

Salvo se for exigido um período superior pela legislação dos Estados-Membros onde se efectua o fabrico, as amostras das matérias-primas utilizadas no processo de fabrico (excepto solventes, gases ou água) devem ser conservadas durante, pelo menos, dois anos após a saída para venda ou distribuição do produto. Este período pode ser reduzido se o período de estabilidade dessas matérias, tal como referido na especificação relevante, for inferior. Todas essas amostras devem ser mantidas à disposição das autoridades competentes.

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

Artigo 12.º

Subcontratação

1. Todas as operações de fabrico, ou relacionadas com o fabrico, executadas ao abrigo de um contrato devem ser objecto de contrato escrito entre as partes.

2. O contrato deve especificar claramente as responsabilidades de cada uma das partes, e deve especificar, nomeadamente, a observância das boas práticas de fabrico pelo contratante e o modo como o responsável pela certificação dos lotes deve desempenhar todas as suas responsabilidades.

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

4. O contratante deve observar os princípios e directrizes relevantes das boas práticas de fabrico e permitir inspecções das autoridades competentes nos termos do disposto no artigo 111.º da Directiva 2001/83/CE e no artigo 15.º da Directiva 2001/20/CE.

Artigo 13.º

Reclamações, recolha de medicamentos e quebra de ocultação de emergência

1. No caso de medicamentos, o fabricante deve implementar um sistema de registo e de análise de reclamações, bem como um sistema eficaz para retirar prontamente e a qualquer momento os medicamentos já colocados na rede de distribuição. Todas as reclamações relativas a deficiências de qualidade devem ser registadas e investigadas pelo fabricante. O fabricante deve informar a autoridade competente de qualquer deficiência de qualidade susceptível de conduzir à recolha ou a restrições anormais de fornecimento e, tanto quanto possível, deve indicar todos os países de destino.

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

2. No caso de medicamentos experimentais, o fabricante deve implementar, em colaboração com o promotor, um sistema de registo e de análise de reclamações, bem como um sistema eficaz para retirar prontamente e a qualquer momento os medicamentos experimentais já colocados na rede de distribuição. Todas as reclamações relativas a deficiências de qualidade devem ser registadas e investigadas pelo fabricante, que informará a autoridade competente de qualquer deficiência de qualidade susceptível de conduzir à recolha ou a restrições anormais de fornecimento.

No caso dos medicamentos experimentais, todos os centros de ensaio devem ser identificados e, na medida do possível, devem também ser indicados os países de destino.

No caso dos medicamentos experimentais, todos que beneficiem de autorização de introdução no mercado, o fabricante desses medicamentos experimentais informará, em colaboração com o promotor, o titular da referida autorização sobre as deficiências de qualidade que possam relacionar-se com o medicamento autorizado.

3. O promotor deve implementar um procedimento que permita quebrar rapidamente a ocultação, quando tal seja necessário para recolher prontamente o medicamento do mercado, tal como referido no n.º 2. O promotor deverá garantir que o código de identificação do medicamento só será quebrado na medida do necessário.

Artigo 14.º

Auto-inspecção

O fabricante deve proceder a repetidas auto-inspecções como parte integrante do sistema de garantia da qualidade, com vista ao acompanhamento da aplicação e observância das boas práticas de fabrico e à proposta das medidas de correcção necessárias. Devem ser mantidos registos das referidas auto-inspecções, bem como de quaisquer medidas de correcção subsequentes.

Artigo 15.º

Rotulagem

A rotulagem de medicamentos experimentais deve assegurar a protecção dos participantes e a rastreabilidade, permitir a identificação do medicamento experimental e do ensaio e facilitar o uso adequado desses mesmos medicamentos.

Artigo 16.º

Revogação da Directiva 91/356/CEE

A Directiva 91/356/CEE é revogada.

As referências à directiva revogada serão interpretadas como referências à presente directiva.

Artigo 17.º

Transposição

1. Os Estados-Membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva o mais tardar em 30 de Abril de 2004. Os Estados-Membros comunicarão imediatamente à Comissão o texto das disposições e a tabela de correlação entre essas disposições e as disposições da presente directiva.

As disposições adoptadas pelos Estados-Membros devem incluir uma referência à presente directiva ou devem ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência serão determinadas pelos Estados-Membros.

2. Os Estados-Membros comunicarão à Comissão o texto das principais disposições de direito interno que aprovem no domínio abrangido pela presente directiva.

Artigo 18.º

Entrada em vigor

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

Artigo 19.º

Destinatários

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 8 de Outubro de 2003.

Pela Comissão

Erkki LIIKANEN

Membro da Comissão