

DIRECTIVA DA COMISSÃO

de 13 de Junho de 1991

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

(91/356/CEE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia,

Tendo em conta a Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos⁽¹⁾, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 89/381/CEE⁽²⁾, e, nomeadamente, o seu artigo 19ºA,

Considerando que 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;

Considerando que, de acordo com as legislações nacionais, os Estados-membros podem exigir o respeito pelas normas de boas práticas de fabrico durante a preparação de medicamentos destinados a ensaios clínicos;

Considerando que as directrizes circunstanciadas referidas no artigo 19ºA da Directiva 75/319/CEE foram publicadas pela Comissão após consulta dos serviços de inspecção farmacêutica dos Estados-membros e constam das « Normas das boas práticas de fabrico dos medicamentos »;

Considerando que importa que todos os fabricantes estejam envolvidos na gestão efectiva da qualidade dos respectivos processos de fabrico, o que pressupõe a aplicação de um sistema de garantia da qualidade farmacêutica;

Considerando que os representantes das autoridades competentes devem indicar se o fabricante observa as normas das boas práticas de fabrico e que os seus relatórios devem ser transmitidos, mediante pedido fundamentado, às autoridades competentes de outro Estado-membro;

Considerando que os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico devem abranger sobretudo pessoal, instalações e equipamento, documentação, produção, controlo de qualidade, reclamações, recolha de produtos e auto-inspecções;

Considerando que os princípios e directrizes previstos na presente directiva correspondem ao parecer do comité

para a adaptação ao progresso técnico das directivas que visam a eliminação dos entraves técnicos ao comércio no sector das especialidades farmacêuticas, instituído pelo artigo 2ºB da Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas⁽³⁾, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 89/341/CEE⁽⁴⁾,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1º

A presente directiva estabelece os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano cujo fabrico careça da autorização prevista no artigo 16º da Directiva 75/319/CEE.

*Artigo 2º*Para os efeitos da presente directiva, aplica-se a definição de medicamentos constante do nº 2 do artigo 1º da Directiva 65/65/CEE⁽⁵⁾.

Entende-se por:

- « fabricante », qualquer titular da autorização prevista no artigo 16º da Directiva 75/319/CEE,
- « pessoa qualificada », a pessoa referida no artigo 21º da Directiva 75/319/CEE,
- « garantia de qualidade farmacêutica », todo o conjunto de medidas destinadas a garantir que os medicamentos tenham a qualidade necessária para a utilização prevista,
- « boas práticas de fabrico », a componente da garantia de qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados no respeito por normas de qualidade adequadas à utilização prevista.

⁽¹⁾ JO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.⁽²⁾ JO nº L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.⁽³⁾ JO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.⁽⁴⁾ JO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 11.⁽⁵⁾ JO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

Artigo 3º

Os Estados-membros devem assegurar, através das inspecções repetidas previstas no artigo 26º da Directiva 75/319/CEE, que os fabricantes observam os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico estabelecidos na presente directiva.

No que respeita à interpretação destes princípios e directrizes das boas práticas de fabrico, os fabricantes e agentes das autoridades devem consultar as directrizes circunstanciadas referidas no artigo 19ºA da Directiva 75/319/CEE. Estas directrizes foram publicadas pela Comissão nas « Normas das boas práticas de fabrico de medicamentos » e nos seus anexos (Serviço das Publicações Oficiais das Comunidades Europeias, *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia*, volume IV).

Artigo 4º

Os fabricantes devem assegurar que todos os processos de fabrico se efectuem em conformidade com as boas práticas de fabrico e com as respectivas autorizações de fabrico.

No que respeita aos medicamentos importados de países terceiros, os importadores devem assegurar que os medicamentos foram fabricados por fabricantes devidamente autorizados e sujeitos às boas práticas de fabrico, no mínimo equivalentes às fixadas pela Comunidade.

Artigo 5º

Os fabricantes devem assegurar que todos os processos de fabrico sujeitos a uma autorização de comercialização se efectuem em conformidade com a informação constante do requerimento de autorização de comercialização, na forma aceite pelas autoridades competentes.

Os fabricantes devem proceder à análise periódica dos respectivos métodos de fabrico, à luz dos progressos científicos e técnicos. Caso se revele necessário alterar o processo da autorização de comercialização, deve ser submetida à apreciação das autoridades competentes a respectiva proposta de alteração.

CAPÍTULO II**PRINCÍPIOS E DIRECTRIZES DAS NORMAS DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICO****Artigo 6º****Gestão da qualidade**

Todos os fabricantes devem criar e aplicar um sistema eficaz de garantia da qualidade farmacêutica, que envolva

a participação activa da gestão e do pessoal dos vários serviços em questão.

Artigo 7º**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 a pessoa(s) qualificada(s) responsável (eis) pela aplicação das boas práticas de fabrico, devem ser definidas em descrições das funções. As suas relações hierárquicas devem encontrar-se definidas num organigrama. Os organigramas e as descrições das funções devem ser aprovados em conformidade com os procedimentos internos do fabricante.

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

4. O pessoal deve receber formação inicial e contínua, nomeadamente no que respeita à teoria e prática das noções de garantia de qualidade e boa prática de fabrico.

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

Artigo 8º**Instalações e equipamento**

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

2. A respectiva disposição, concepção e utilização deve ter por objectivo minimizar o risco de erros e permitir a limpeza e manutenção eficazes, por forma a evitar a contaminação, a contaminação cruzada e, em geral, qualquer efeito indesejável para a qualidade do produto.

3. As instalações e equipamento previstos para os processos de fabrico que sejam vitais para a qualidade dos produtos devem ser submetidos a aprovação adequada.

Artigo 9º**Documentação**

1. Todos os fabricantes devem dispor de um sistema de documentação baseado em especificações, fórmulas de fabrico, instruções de processamento e embalagem e procedimentos e registos dos vários processos de fabrico a que recorram. Os documentos devem ser claros, isentos de erros e actualizados. Devem encontrar-se disponíveis

documentos previamente elaborados relativos a processos e condições gerais de fabrico, bem como documentos específicos relativos ao fabrico de cada lote. O conjunto destes documentos deve permitir reconstituir o fabrico de cada lote. 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 nº 2 do artigo 22º da Directiva 75/319/CEE, se este for o prazo maior.

2. Caso, em lugar de documentos escritos, se utilizem sistemas de tratamento de dados electrónicos, fotográficos ou outros, o fabricante deve ter já procedido à validação do sistema, através da comprovação da adequação do armazenamento dos dados durante o período previsto de armazenamento. Os dados armazenados nestes sistemas devem ser facilmente acessíveis em forma legível. Os dados armazenados electronicamente devem ser protegidos contra a perda ou deterioração dos dados (por exemplo, duplicação ou transferência para outro suporte).

Artigo 10º

Produção

Os vários processos 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.

Devem ser adoptadas medidas técnicas e/ou organizativas adequadas que evitem a contaminação cruzada e a mistura involuntária de produtos.

Todos os processos de fabrico novos, ou as alterações importantes de um dado processo de fabrico, devem ser validados. As fases críticas do processo de fabrico devem ser objecto de revalidações periódicas.

Artigo 11º

Controlo de qualidade

1. Todos os fabricantes devem criar e manter um departamento de controlo de qualidade, independente dos restantes departamentos, dirigido por uma pessoa com as qualificações necessárias.

2. O departamento de controlo de qualidade deve dispor de um ou mais laboratórios de controlo de qualidade com pessoal e equipamento adequados à execução do exame e ensaio das matérias-primas e dos materiais de embalagem e do ensaio dos produtos acabados. Nos

termos do artigo 12º da presente directiva, e após a concessão da autorização prevista na alínea b) do artigo 5º da Directiva 75/319/CEE, é permitido o recurso a laboratórios externos.

3. Aquando do controlo final dos produtos acabados que precede a saída para venda ou distribuição, o departamento de controlo de 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 suas especificações (incluindo a embalagem final).

4. Devem conservar-se amostras de todos os lotes de produtos acabados durante, no mínimo, um ano após o exir do prazo de validade. A não ser que se exija nos Estados-membros onde se efectua a fabricação um período maior, as amostras das matérias-primas utilizadas (excepto solventes, gases e água) devem ser conservadas durante, pelo menos, dois anos após a saída para venda ou distribuição do produto, a menos que a sua estabilidade, tal como referida na especificação relevante, tenha menor duração. Todas as referidas amostras devem encontrar-se à disposição das autoridades competentes.

No que respeita a determinados medicamentos fabricados individualmente ou em pequenas quantidades, ou cujo armazenamento seja susceptível de criar problemas especiais, podem ser definidas outras condições de amostragem e conservação por acordo com a autoridade competente.

Artigo 12º

Subcontratação

1. Todos os processos de fabrico, ou relacionados com o fabrico, executados ao abrigo de um contrato devem ser objecto de contrato escrito entre os contratantes.

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

3. Os contratantes não podem subcontratar nenhuma das partes do trabalho que lhes seja atribuída nos termos do contrato sem autorização escrita do outro contratante.

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 26º da Directiva 75/319/CEE.

*Artigo 13º***Reclamações e recolha de medicamentos**

O fabricante deve criar um sistema de registo 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. A autoridade competente será informada pelo fabricante de qualquer deficiência de qualidade susceptível de conduzir à recolha ou a restrições anormais de fornecimento. Na medida do possível devem também ser indicados os países de destino. Todas as recolhas devem processar-se em conformidade com os requisitos constantes do artigo 33º da Directiva 75/319/CEE.

*Artigo 14º***Auto-inspecção**

A auto-inspecção é parte integrante do sistema de garantia de qualidade e deve efectuar-se repetidas vezes, com vista ao acompanhamento da aplicação e observância das boas práticas de fabrico, e à proposição das medidas de correcção necessárias. Devem ser mantidos registos das referidas auto-inspecções, bem como de quaisquer medidas de correcção subsequentes.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES FINAIS*Artigo 15º*

Os Estados-membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para darem cumprimento ao disposto na presente directiva, o mais tardar até 1 de Janeiro de 1992. Informarão desse facto imediatamente a Comissão.

As disposições adoptadas pelos Estados-membros incluirão uma referência à presente directiva ou serão acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades da referência são adoptadas pelos Estados-membros.

Artigo 16º

Os Estados-membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 13 de Junho de 1991.

Pela Comissão

Martin BANGEMANN

Vice-Presidente