**P9_TA(2024)0220**

# Código da União relativo aos medicamentos para uso humano

**Resolução legislativa do Parlamento Europeu, de 10 de abril de 2024, sobre a proposta de diretiva do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código da União relativo aos medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/83/CE e a Diretiva 2009/35/CE (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))**

**(Processo legislativo ordinário: primeira leitura)**

(C/2025/1328)

*O Parlamento Europeu,*

— Tendo em conta a proposta da Comissão ao Parlamento e ao Conselho (COM(2023)0192),

— Tendo em conta o artigo 294.º, n.º 2, o artigo 114.º e o artigo 168.º, n.º 4, alínea c), do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia, nos termos dos quais a proposta lhe foi apresentada pela Comissão (C9-0143/2023),

— Tendo em conta o artigo 294.º, n.º 3, do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

— Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social Europeu, de 25 de outubro de 2023 ([1]),

— Após consulta ao Comité das Regiões,

— Tendo em conta o artigo 59.º do seu Regimento,

— Tendo em conta o parecer da Comissão da Indústria, da Investigação e da Energia,

— Tendo em conta a carta da Comissão dos Assuntos Jurídicos,

— Tendo em conta o relatório da Comissão do Ambiente, da Saúde Pública e da Segurança Alimentar (A9-0140/2024),

1. Aprova a posição em primeira leitura que se segue;

2. Requer à Comissão que lhe submeta de novo a sua proposta, se a substituir, se a alterar substancialmente ou se pretender alterá-la substancialmente;

3. Encarrega a sua Presidente de transmitir a posição do Parlamento ao Conselho, à Comissão e aos parlamentos nacionais.

([1]) JO C, C/2024/879, 6.2.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

**P9_TC1-COD(2023)0132**

**Posição do Parlamento Europeu aprovada em primeira leitura em 10 de abril de 2024 tendo em vista a adoção da Diretiva (UE) 2024/... do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código da União relativo aos medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/83/CE e a Diretiva 2009/35/CE**

**(Texto relevante para efeitos do EEE)**

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia, nomeadamente o artigo 114.º, n.º 1, e o artigo 168.º, n.º 4, alínea c),

Tendo em conta a proposta da Comissão Europeia,

Após transmissão do projeto de ato legislativo aos parlamentos nacionais,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social Europeu,

Tendo em conta o parecer do Comité das Regiões,

Deliberando de acordo com o processo legislativo ordinário,

Considerando o seguinte:

(1) A legislação farmacêutica geral da União foi criada em 1965 com o duplo objetivo de proteger a saúde pública e harmonizar o mercado interno dos medicamentos. Evoluiu consideravelmente desde então, embora estes objetivos globais tenham orientado todas as revisões. A legislação regula a concessão de autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos para uso humano, definindo as condições e os procedimentos de entrada e permanência no mercado. Um princípio fundamental é que só sejam concedidas autorizações de introdução no mercado a medicamentos que apresentem uma relação benefício-risco positiva após avaliação da sua qualidade, segurança e eficácia.

(2) A revisão abrangente mais recente foi realizada entre 2001 e 2004, tendo sido posteriormente adotadas revisões específicas sobre a monitorização pós-autorização (farmacovigilância) e sobre medicamentos falsificados. Nos quase 20 anos desde a última revisão abrangente, o setor farmacêutico mudou e tornou-se mais globalizado, tanto em termos de desenvolvimento como de fabrico. Além disso, a ciência e a tecnologia evoluíram a um ritmo acelerado. No entanto, continuam a existir necessidades médicas não satisfeitas, ou seja, doenças sem tratamento ou com tratamentos insuficientes***, desadequados ou extremamente dispendiosos, ou com tratamentos destinados apenas a subgrupos de doentes com uma determinada doença***. Além disso, alguns doentes podem não beneficiar da inovação, uma vez que os medicamentos podem ser incomportáveis em termos de preço ou podem não ser colocados no mercado no Estado-Membro em causa. Existe, além disso, uma maior sensibilização para o impacto ambiental dos medicamentos. Mais recentemente, a pandemia de COVID-19 sujeitou este quadro a um teste de esforço. **[Alt. 1]**

***(2-A) A presente diretiva deverá contribuir para a aplicação da abordagem «Uma Só Saúde», salientando a interligação bem estabelecida entre a saúde humana, a saúde animal e a saúde dos ecossistemas e a necessidade de incluir essas três dimensões na resposta às ameaças para a saúde pública. A solicitação e degradação ambientais, incluindo a perda de biodiversidade, contribuem para a transmissão de doenças entre os seres humanos e os animais, e para a carga de doença. Além disso, a poluição causada por princípios farmacêuticos ativos afeta negativamente a qualidade das águas e dos ecossistemas, colocando riscos para a saúde pública a nível mundial.*** **[Alt. 2]**

(3) A presente revisão insere-se na execução da Estratégia Farmacêutica para a Europa e tem o objetivo de promover a inovação, em especial no que se refere a necessidades médicas não satisfeitas, reduzindo simultaneamente a carga regulamentar e o impacto ambiental dos medicamentos, ***criar um ambiente atrativo para a investigação, o desenvolvimento e o fabrico de medicamentos na União;*** assegurar ~~o acesso~~***a acessibilidade, nomeadamente em termos de preços,*** dos doentes a medicamentos inovadores e estabelecidos, prestando especial atenção ao reforço da segurança do abastecimento e à resolução dos riscos de escassez, tendo em conta os desafios dos mercados mais pequenos da União e criar um sistema equilibrado e competitivo que mantenha os medicamentos a preços comportáveis para os sistemas de saúde e, ao mesmo tempo, recompense a inovação. **[Alt. 3]**

***(3-A) Paralelamente a esta revisão, a União deve reforçar o ecossistema farmacêutico europeu para acelerar a investigação e o desenvolvimento de um novo medicamento e apoiar a inovação através da criação de parcerias público-privadas, da multiplicação de institutos hospitalares universitários, centros de excelência e bioagregados.*** **[Alt. 4]**

***(3-B) Uma série de programas da União pode ser utilizada para financiar projetos de investigação farmacêutica, como o Horizonte Europa, o InvestEU, o EU4Health, a política de coesão e o Programa Europa Digital. A União deve também dar prioridade, na sua agenda de investigação, à participação na colaboração entre países, permitindo que a investigação transnacional satisfaça as necessidades de saúde pública.*** **[Alt. 5]**

(4) A presente revisão centra-se nas disposições pertinentes para alcançar os seus objetivos específicos; abrange, por isso, todas as disposições, com exceção das relativas aos medicamentos falsificados, aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos e aos medicamentos tradicionais à base de plantas. No entanto, por razões de clareza, é necessário substituir a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([1]) por uma nova diretiva. Por conseguinte, mantêm-se as disposições relativas aos medicamentos falsificados, aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos e aos medicamentos tradicionais à base de plantas na presente diretiva, sem alterar a sua substância em comparação com as harmonizações anteriores. No entanto, tendo em conta as alterações na governação da Agência, substitui-se o Comité dos Medicamentos à Base de Plantas por um grupo de trabalho. **[Alt. 6]**

(5) Toda a regulamentação em matéria de autorização, fabrico, supervisão, distribuição e utilização de medicamentos tem de ter por objetivo essencial a proteção da saúde pública. Estas regras devem também assegurar a livre circulação de medicamentos e a eliminação dos obstáculos ao comércio de medicamentos para todos os doentes na União.

(6) O quadro regulamentar para ~~a utilização de~~ medicamentos ***para uso humano*** deve ainda ter em conta as necessidades das empresas do setor farmacêutico e o comércio de medicamentos na União, sem comprometer a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos. **[Alt. 7]**

(7) A UE e todos os seus Estados-Membros, enquanto partes na Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência, estão vinculados pelas respetivas disposições na medida das suas competências. Tal inclui o direito de acesso à informação, previsto no artigo 21.º, e o direito ao gozo do mais elevado nível de saúde possível, sem discriminação com base na deficiência, previsto no artigo 25.º.

(8) Esta revisão mantém o nível de harmonização alcançado. Sempre que necessário e adequado, reduz as disparidades que subsistem, estabelecendo regras em matéria de supervisão e controlo dos medicamentos, bem como os direitos e deveres que incumbem às autoridades competentes dos Estados-Membros com vista a assegurar o cumprimento dos requisitos legais. À luz da experiência adquirida com a aplicação da legislação farmacêutica da União e a avaliação do seu funcionamento, o quadro regulamentar tem de ser adaptado ao progresso científico e tecnológico, às condições de mercado atuais e à realidade económica na União. A evolução científica e tecnológica leva à inovação e ao desenvolvimento de medicamentos, nomeadamente nas áreas terapêuticas em que ainda existem necessidades médicas não satisfeitas. Para tirar partido desta evolução, o quadro farmacêutico da União deve ser adaptado para responder a desenvolvimentos científicos como a genómica e para integrar os medicamentos de ponta, por exemplo medicamentos personalizados, ***novos tratamentos de saúde*** e a transformação tecnológica, como a análise de dados, as ferramentas digitais e a utilização da inteligência artificial. Estas adaptações contribuem igualmente para a competitividade da indústria farmacêutica da União. **[Alt. 8]**

***(8-A) A presente diretiva deverá visar o reforço da autonomia estratégica aberta da União no que diz respeito aos seus objetivos de saúde pública. O aumento do número de ensaios clínicos realizados na UE e da produção local de princípios ativos farmacêuticos, seria conducente a um ecossistema de saúde europeu mais resiliente e sustentável.*** **[Alt. 9]**

(9) Os medicamentos para doenças raras e para crianças devem ser sujeitos às mesmas condições que qualquer outro medicamento no que diz respeito à sua qualidade, segurança e eficácia, por exemplo no que diz respeito aos procedimentos de autorização de introdução no mercado, à qualidade e aos requisitos de farmacovigilância. No entanto, também estão sujeitos a requisitos específicos, tendo em conta as suas características únicas. Esses requisitos, que estão atualmente estabelecidos em atos legislativos distintos, devem ser integrados no quadro jurídico farmacêutico geral para garantir a clareza e a coerência de todas as medidas aplicáveis a estes medicamentos. Além disso, uma vez que alguns medicamentos autorizados para uso pediátrico são autorizados

([1]) Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

pelos Estados-Membros, importa integrar disposições específicas na presente diretiva. ***Devem ser envidados esforços para resolver os problemas encontrados no que diz respeito aos medicamentos pediátricos, tais como a não realização atempada dos estudos clínicos pediátricos e a obtenção dos dados necessários para a autorização de introdução no mercado, o que resulta num atraso significativo da aprovação em crianças em comparação com os adultos.*** **[Alt. 10]**

(10) Importa manter o sistema de uma diretiva e um regulamento para a legislação farmacêutica geral, a fim de evitar a fragmentação da legislação nacional relativa aos medicamentos para uso humano, uma vez que a legislação se baseia num sistema de autorizações de introdução no mercado dos Estados-Membros e da União. As autorizações de introdução no mercado dos Estados-Membros são concedidas e geridas com base em leis nacionais que transpõem a legislação farmacêutica da União. A avaliação da legislação farmacêutica geral não demonstrou que a escolha do instrumento jurídico tenha causado problemas específicos ou criado desarmonização. Além disso, um parecer da Plataforma REFIT ([2]) de 2019 demonstrou que não havia apoio entre os Estados-Membros a favor da transformação da Diretiva 2001/83/CE num regulamento.

(11) A diretiva deve funcionar em sinergia com o regulamento, a fim de permitir a inovação e de promover a competitividade da indústria farmacêutica da União, em especial das PME. Neste contexto, propõe-se um sistema equilibrado de incentivos que recompense a inovação, especialmente em domínios com necessidades médicas não satisfeitas, e uma inovação que chegue aos doentes e melhore o acesso em toda a União ***e uma inovação decorrente de desenvolvimento realizado na União***. Para tornar o sistema regulamentar mais eficiente e favorável à inovação, a diretiva visa igualmente reduzir os encargos administrativos e simplificar os procedimentos para as empresas. **[Alt. 11]**

***(11-A) A presente diretiva deve ser coerente com os objetivos da União em matéria de promoção da investigação, da inovação, da digitalização, do comércio, do desenvolvimento internacional e da competitividade industrial.*** **[Alt. 12]**

(12) Importa esclarecer as definições e o âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83/CE, a fim de alcançar normas elevadas de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e de colmatar potenciais lacunas regulamentares, sem alterar o âmbito global ***nem afetar a competência nacional nessa matéria***, devido à evolução científica e tecnológica, por exemplo produtos de baixo volume, uma produção em pequena escala mais próxima do doente ou medicamentos personalizados que não envolvam um processo de fabrico industrial. **[Alt. 13]**

(13) A fim de evitar a duplicação dos requisitos aplicáveis aos medicamentos na presente diretiva e no regulamento, as normas gerais relativas à qualidade, segurança e eficácia***, bem como aos riscos ambientais*** dos medicamentos estabelecidas na presente diretiva devem ser aplicáveis aos medicamentos abrangidos por uma autorização nacional de introdução no mercado e também aos medicamentos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado. Por conseguinte, os requisitos aplicáveis aos pedidos de medicamentos são válidos para ambos, e as regras relativas à classificação do medicamento quanto à dispensa ao público, à informação sobre o produto, à proteção regulamentar e às regras em matéria de fabrico, abastecimento, publicidade, supervisão e outros requisitos nacionais devem também ser aplicáveis aos medicamentos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado. **[Alt. 14]**

(14) A determinação da conformidade de um produto com a definição de medicamento deve ser efetuada caso a caso, tendo em conta os fatores enunciados na presente diretiva, tais como a apresentação do produto ou as suas propriedades farmacológicas, imunológicas ou metabólicas.

(15) A fim de ter em conta o aparecimento de novas terapias e o número crescente dos chamados «produtos-fronteira» entre o setor dos medicamentos e outros setores, é necessário alterar certas definições e derrogações, a fim de evitar quaisquer dúvidas quanto à legislação aplicável***. Nos casos em que ainda existe falta de clareza quanto ao estatuto regulamentar de um produto, as autoridades competentes ou a Agência e os organismos consultivos pertinentes responsáveis por outros quadros regulamentares, nomeadamente os dispositivos médicos e as substâncias de origem humana, devem proceder a consultas. Nesses casos, importa consultar, se necessário, o compêndio referido no Regulamento (UE) 2024/1938 do Parlamento Europeu e do Conselho*** ([3])***. Se, após a consulta do compêndio, subsistirem dúvidas quanto ao estatuto regulamentar, os organismos competentes devem proceder a novas consultas para determinar esse estatuto regulamentar. A Comissão e os Estados-Membros devem facilitar***

([2]) Esforços da UE para simplificar a legislação – análise anual dos encargos 2019, https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Regulamento (UE) 2024/1938 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de junho de 2024, relativo a normas de qualidade e segurança para as substâncias de origem humana destinadas à aplicação no ser humano e que revoga as Diretivas 2002/98/CE e 2004/23/CE (JO L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj ).***

***a cooperação entre a Agência, as autoridades nacionais competentes e os organismos consultivos criados por outra legislação da União. Há que disponibilizar ao público os pareceres e as recomendações da Agência e dos organismos consultivos competentes sobre o estatuto regulamentar do produto após a realização das consultas***. Com o mesmo objetivo de esclarecer as situações em que um produto é totalmente abrangido pela definição de medicamento e, além disso, corresponde à definição de outros produtos regulados, aplicam-se as regras relativas aos medicamentos previstas na presente diretiva. Além disso, a fim de assegurar a clareza das regras aplicáveis, é igualmente adequado melhorar a coerência da terminologia da legislação farmacêutica e indicar claramente quais os produtos excluídos do âmbito de aplicação da presente diretiva. **[Alt. 15]**

(16) A nova definição de substância de origem humana (SoHO) constante do [Regulamento SoHO] abrange qualquer substância colhida do corpo humano seja por que forma for, quer contenha células quer não e independentemente de corresponder à definição de «sangue», «tecido» ou «células», por exemplo leite materno humano, microbiota intestinal e qualquer outra SoHO que possa vir a ser aplicada no ser humano no futuro. Estas substâncias de origem humana, com exceção dos tecidos e células, podem tornar-se medicamentos derivados de SoHO, com exceção dos MTA, quando a SoHO estiver sujeita a um processo industrial que envolva sistematização, reprodutibilidade e operações realizadas por rotina ou por lotes que resultem num produto de consistência normalizada. Se um processo disser respeito à extração de um princípio ativo da SoHO, com exceção dos tecidos e células, ou a uma transformação de uma SoHO, com exceção dos tecidos e células, através da alteração das suas propriedades intrínsecas, este deve também ser considerado um medicamento derivado de SoHO. Se um processo disser respeito à concentração, separação ou isolamento de elementos na preparação de componentes sanguíneos, não se deve considerar que esse processo altera as suas propriedades intrínsecas.

(17) Para evitar dúvidas, a segurança e a qualidade dos órgãos humanos destinados a transplantação são reguladas apenas pela Diretiva 2010/53/UE do Parlamento Europeu e do Conselho ([4]) e a segurança e a qualidade das substâncias de origem humana destinadas à reprodução medicamente assistida são reguladas apenas pelo [Regulamento SoHO ou, se este não estiver em vigor, pela Diretiva 2004/23/CE].

(18) Os medicamentos de terapia avançada que são preparados a título esporádico, de acordo com normas de qualidade específicas e utilizados no mesmo Estado-Membro, num hospital, sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico ***e de um farmacêutico hospitalar***, a fim de executar uma receita médica individual para um medicamento especificamente concebido para um doente determinado, devem ser excluídos do âmbito de aplicação da presente diretiva, assegurando-se simultaneamente que as normas da União em matéria de qualidade e segurança não sejam prejudicadas («isenção hospitalar»). A experiência demonstrou-nos que existem grandes diferenças na aplicação da isenção hospitalar entre os Estados-Membros. Para melhorar ***e harmonizar*** a aplicação da isenção hospitalar, a presente diretiva introduz medidas relativas à recolha, à comunicação de dados e à revisão anual desses dados pelas autoridades competentes, bem como à sua publicação pela Agência num repositório. Além disso, a Agência deve apresentar um relatório sobre a aplicação da isenção hospitalar com base nas contribuições dos Estados-Membros, a fim de examinar se deve ser estabelecido um quadro adaptado para determinados MTA menos complexos ~~que tenham sido desenvolvidos e utilizados ao abrigo da isenção hospitalar~~. Quando uma autorização de fabrico e utilização de um MTA ao abrigo de uma isenção hospitalar for revogada devido a problemas de segurança, as autoridades competentes devem informar as autoridades competentes dos outros Estados-Membros. ***As autoridades competentes devem apoiar as instituições académicas e outras entidades sem fins lucrativos através dos requisitos da cláusula de isenção hospitalar.*** **[Alt. 16]**

***(18-A) A Agência deve estabelecer um programa com o objetivo de orientar as entidades académicas e outras entidades sem fins lucrativos através do procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado. Esse programa deverá poder basear-se nos resultados do programa-piloto da Agência para reforçar o apoio aos criadores académicos e sem fins lucrativos de medicamentos de terapia avançada, que foi iniciado em setembro de 2022.*** **[Alt. 17]**

(19) A presente diretiva não prejudica o disposto na Diretiva 2013/59/Euratom do Conselho ([5]), nomeadamente no que diz respeito à justificação e otimização da proteção dos doentes e de outras pessoas sujeitas a exposição médica a radiações ionizantes. No caso dos medicamentos radiofarmacêuticos utilizados para fins terapêuticos, as autorizações de introdução no mercado, a posologia e as regras de administração têm de respeitar, nomeadamente,

([4]) Diretiva 2010/45/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 7 de julho de 2010, relativa a normas de qualidade e segurança dos órgãos humanos destinados a transplantação (JO L 207 de 6.8.2010, p. 14).

([5]) Diretiva 2013/59/Euratom do Conselho, de 5 de dezembro de 2013, que fixa as normas de segurança de base relativas à proteção contra os perigos resultantes da exposição a radiações ionizantes, e que revoga as Diretivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom (JO L 13 de 17.1.2014, p. 1).

os requisitos da diretiva de que as exposições dos volumes-alvo devem ser individualmente planificadas e a sua realização deve ser verificada de forma adequada, tendo em conta que as doses para volumes e tecidos não-alvo devem ser tão baixas quanto razoavelmente possível e serem conformes com a finalidade radioterapêutica da exposição.

(20) No interesse da saúde pública, um medicamento só deve poder ser introduzido no mercado da União se a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida ao medicamento e a sua qualidade, segurança e eficácia ***e o risco ambiental*** tiverem sido ~~demonstradas~~***demonstrados***. No entanto, deve ser concedida uma isenção deste requisito em situações caracterizadas por uma necessidade urgente de administrar um medicamento para responder às necessidades específicas de um doente ou em resposta à confirmação da dispersão de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou radiação nuclear suscetíveis de causar efeitos nocivos. Em especial, a fim de responder a necessidades especiais, os Estados-Membros devem poder excluir das disposições da presente diretiva os medicamentos fornecidos para satisfazer um pedido de boa-fé não solicitado, elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados a um doente determinado sob a sua responsabilidade pessoal direta. Os Estados-Membros devem também poder autorizar temporariamente a distribuição de um medicamento não autorizado em resposta a uma suspeita ou confirmação da dispersão de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou radiação nuclear suscetíveis de causar efeitos nocivos. **[Alt. 18]**

(21) As decisões de autorização de introdução no mercado devem assentar em critérios científicos objetivos de qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão, independentemente de quaisquer considerações de caráter económico ou outro. No entanto, os Estados-Membros devem poder, a título excecional, proibir a utilização de medicamentos no seu território.

(22) As informações e a documentação que devem acompanhar o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento demonstram que a eficácia do medicamento se sobrepõe aos riscos potenciais. A relação benefício-risco de todos os medicamentos será avaliada aquando da sua introdução no mercado e em qualquer outro momento que a autoridade competente considere adequado.

***(22-A) Há que prestar especial atenção à composição dos ensaios clínicos, a fim de assegurar a equidade de género e dados clínicos completos.*** **[Alt. 19]**

(23) Uma vez que as forças de mercado, por si só, se revelaram insuficientes para incentivar a investigação, o desenvolvimento e a autorização adequados de medicamentos para uso pediátrico, foi criado um sistema de obrigações, recompensas e incentivos.

(24) Por conseguinte, no que diz respeito a medicamentos novos ou quando se desenvolvem indicações pediátricas de medicamentos já autorizados protegidos por patentes ou por certificados complementares de proteção, é necessário exigir a apresentação dos resultados de estudos com a população pediátrica realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado ou a prova da obtenção de uma isenção ou diferimento no momento da apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado ou de um pedido da uma nova indicação terapêutica, uma nova forma farmacêutica ou uma nova via de administração. Todavia, para evitar expor as crianças a ensaios clínicos desnecessários ou devido à natureza dos medicamentos, essa exigência não deverá aplicar-se a genéricos ou a medicamentos biológicos similares e medicamentos autorizados através do procedimento de uso bem estabelecido, nem a ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos e medicamentos tradicionais à base de plantas, autorizados nos termos do processo de registo simplificado previsto na presente diretiva. **[Alt. 20]**

(25) Para garantir que os dados de apoio à autorização de introdução no mercado relativos à utilização de um medicamento em crianças a autorizar nos termos do presente regulamento foram corretamente desenvolvidos, as autoridades competentes devem verificar a conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado e com eventuais isenções e diferimentos na fase de validação dos pedidos de autorização de introdução no mercado.

(26) Para recompensar o cumprimento de todas as medidas incluídas no plano de investigação pediátrica aprovado, para os medicamentos abrangidos por um certificado complementar de proteção, se a informação pertinente sobre os resultados dos estudos realizados for incluída na informação sobre o produto, deve ser concedida uma recompensa sob a forma de uma prorrogação de seis meses do certificado complementar de proteção criado pelo [Regulamento (CE) n.º 469/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho ([6]) – Serviço das Publicações: substituir a referência pelo novo instrumento quando adotado].

([6]) Regulamento (CE) n.º 469/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, relativo ao certificado complementar de proteção para os medicamentos (JO L 152 de 16.6.2009, p. 10).

(27) Certas informações e documentação que devem ser apresentadas juntamente com um pedido de autorização de introdução no mercado não devem ser exigidas quando o medicamento em causa é um medicamento genérico ou um medicamento biológico similar (biossimilar) que é autorizado ou já foi autorizado na União. Tanto os medicamentos genéricos como os medicamentos biossimilares são importantes para garantir o acesso aos medicamentos por uma população mais vasta de doentes ***a preços mais acessíveis*** e criar um mercado interno competitivo. Numa declaração conjunta, as autoridades dos Estados-Membros confirmaram que a experiência com medicamentos biossimilares aprovados ao longo dos últimos 15 anos demonstrou que, em termos de eficácia, segurança e imunogenicidade, estes são comparáveis ao seu medicamento de referência, sendo, por conseguinte, permutáveis e podendo ser utilizados em vez do medicamento de referência (ou vice-versa) ou substituídos por outro biossimilar do mesmo medicamento de referência. **[Alt. 21]**

(28) A experiência demonstrou que é conveniente precisar os casos em que não é necessário fornecer os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos ou clínicos para obter autorização de um medicamento essencialmente similar a um medicamento autorizado, embora zelando por que as empresas inovadoras não fiquem em desvantagem. Relativamente a estas categorias específicas de medicamentos, um procedimento abreviado permite que os requerentes se baseiem em dados apresentados por requerentes anteriores e, por conseguinte, apresentem apenas alguns documentos específicos.

(29) No caso dos medicamentos genéricos, apenas tem de ser demonstrada a equivalência do medicamento genérico com o medicamento de referência. No caso dos medicamentos biológicos, apenas são fornecidos às autoridades competentes os resultados dos ensaios e estudos de comparabilidade. No caso dos medicamentos híbridos, ou seja, nos casos em que o medicamento não esteja abrangido pela definição de medicamento genérico ou tenha alterações em termos de dosagem, forma farmacêutica, via de administração ou indicações terapêuticas em comparação com o medicamento de referência, os resultados dos ensaios não clínicos ou clínicos adequados devem ser apresentados, na medida em que sejam necessários para estabelecer uma ponte científica com os dados utilizados na autorização de introdução no mercado do medicamento de referência. O mesmo se aplica aos bio-híbridos, ou seja, aos casos em que um medicamento biossimilar tem alterações de dosagem, forma farmacêutica, via de administração ou indicações terapêuticas em comparação com o medicamento biológico de referência. Nas duas últimas situações, a ponte científica determina que a substância ativa do híbrido não difere significativamente em termos de propriedades no que respeita à segurança ou à eficácia. Se diferir significativamente em relação a essas propriedades, o requerente tem de apresentar um pedido completo.

(30) A tomada de decisões regulamentares em matéria de desenvolvimento, autorização e supervisão de medicamentos pode ser apoiada pelo acesso e análise de dados de saúde, incluindo dados do mundo real, ou seja, dados de saúde gerados fora do âmbito dos estudos clínicos, se for caso disso. As autoridades competentes devem poder utilizar esses dados, nomeadamente através da infraestrutura interoperável do Espaço Europeu de Dados de Saúde. ***Os dados gerados através de métodos* in silico*, como a modelização e simulação computacionais, a modelização molecular, a modelização mecanicista, o gémeo digital e a inteligência artificial, se for caso disso, também podem ser utilizados para apoiar a tomada de decisões regulamentares.*** **[Alt. 22]**

(31) A Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho ([7]) estabelece disposições relativas à proteção dos animais utilizados para fins científicos, com base nos princípios de substituição, de redução e de refinamento. Qualquer estudo que envolva a utilização de animais que forneça informações essenciais sobre a qualidade, a segurança e a eficácia de um medicamento deve ter em conta os referidos princípios de substituição, de redução e de refinamento, quando envolva o tratamento e a utilização de animais vivos para fins científicos, e deve ser ***utilizado apenas na medida do necessário e ser*** otimizado a fim de proporcionar os resultados mais satisfatórios utilizando o menor número possível de animais***. O requerente da autorização de introdução no mercado não deve realizar ensaios em animais caso estejam disponíveis métodos cientificamente satisfatórios de ensaio sem recurso a animais. Se não estiverem disponíveis métodos cientificamente satisfatórios de ensaio sem recurso a animais, os requerentes que utilizam ensaios em animais devem assegurar que o princípio da substituição, da redução e do refinamento dos ensaios em animais para fins científicos foi aplicado no que diz respeito a qualquer estudo com animais realizado em apoio do pedido***. Os procedimentos desses ensaios clínicos devem ser concebidos para evitar causar dor, sofrimento, angústia ou danos duradouros aos animais e devem seguir as orientações disponíveis da EMA e do ICH. Concretamente, o requerente e o titular da autorização de introdução no mercado devem ter em conta os princípios estabelecidos na Diretiva 2010/63/UE, incluindo, sempre que possível, a utilização de novas metodologias de abordagem em vez dos ensaios em animais. Estas podem incluir, nomeadamente: modelos *in vitro*, tais como sistemas microfisiológicos, incluindo órgão-em-chip, modelos de cultura celular (2D e 3D), organoides e modelos baseados em células estaminais humanas, bem como ferramentas *in silico* ou modelos de ***agrupamento ou*** interpolação***, modelos de ovos aquáticos e espécies de invertebrados***. **[Alt. 23]**

([7]) Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2010, relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos (JO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

(32) Devem existir procedimentos para facilitar, sempre que possível, a realização de ensaios conjuntos em animais, a fim de evitar ~~as duplicações desnecessárias de~~***os*** ensaios ***desnecessários*** com animais vivos, tal como referido na Diretiva 2010/63/UE. Os requerentes e os titulares de autorizações de introdução no mercado devem envidar todos os esforços para reutilizar os resultados dos estudos em animais e para disponibilizar ao público os resultados obtidos com esses estudos. No caso dos pedidos simplificados, os requerentes de autorizações de introdução no mercado devem remeter para os estudos pertinentes realizados para o medicamento de referência. **[Alt. 24]**

(33) Relativamente aos ensaios clínicos, sobretudo os efetuados fora da União, sobre medicamentos destinados a ser autorizados na União, deve verificar-se, no momento da avaliação do pedido de autorização de introdução no mercado, se esses ensaios foram conduzidos no respeito dos princípios de boas práticas clínicas e dos requisitos éticos equivalentes às disposições do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho ([8]).

(34) Em determinadas circunstâncias, existe a possibilidade de as autorizações de introdução no mercado serem concedidas sob reserva de obrigações ou condições específicas, numa base condicional ou em circunstâncias excecionais. A legislação deve permitir que, em circunstâncias semelhantes, os medicamentos com uma autorização normal de introdução no mercado para novas indicações terapêuticas sejam autorizados numa base condicional ou em circunstâncias excecionais. Os medicamentos autorizados numa base condicional ou em circunstâncias excecionais devem, em princípio, satisfazer os requisitos de uma autorização normal de introdução no mercado, com exceção das derrogações ou condições específicas descritas na autorização de introdução no mercado condicional ou excecional pertinente, e devem ser objeto de uma revisão específica do cumprimento das condições ou obrigações específicas impostas. Os motivos de recusa de uma autorização de introdução no mercado devem aplicar-se, *mutatis mutandis*, a esses casos.

***(34-A) Se a avaliação dos riscos ambientais relativa a um medicamento autorizado antes de 30 de outubro de 2005 estiver incompleta ou não estiver suficientemente fundamentada, a autorização nacional de introdução no mercado deve poder ser revogada. No entanto, antes de tomar qualquer decisão sobre a revogação, deve ser tida devidamente em conta a necessidade de evitar restringir o acesso dos doentes a esses medicamentos.*** **[Alt. 25]**

(35) Com exceção dos medicamentos sujeitos ao procedimento de autorização centralizado estabelecido pelo [Regulamento (UE) n.º 726/2004 revisto], a autorização de introdução no mercado de um medicamento deve ser concedida por uma autoridade competente de um Estado-Membro. A fim de evitar encargos administrativos e financeiros desnecessários para os requerentes e para as autoridades competentes, a avaliação total e aprofundada de um pedido de autorização de um medicamento deve ser realizada apenas uma vez. É, pois, adequado estabelecer procedimentos especiais para o reconhecimento mútuo das autorizações nacionais. Além disso, deve ser possível apresentar o mesmo pedido em paralelo em vários Estados-Membros para efeitos de uma avaliação comum sob a liderança de um dos Estados-Membros em causa.

(36) Além disso, devem ser estabelecidas regras nos termos destes procedimentos para a resolução de diferendos entre autoridades competentes, num grupo de coordenação do procedimento de reconhecimento mútuo e do procedimento descentralizado para os medicamentos («grupo de coordenação») sem demora injustificada. Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à qualidade, segurança ou eficácia de um medicamento, deve ser realizada uma avaliação científica de acordo com uma norma da União que resulte numa decisão única nessa matéria e que vincule os Estados-Membros em causa. A referida decisão deve ser adotada na sequência de um procedimento rápido que assegure a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros.

(37) Em certos casos, se houver uma divergência significativa que não possa ser resolvida, o caso deve ser levado a instâncias superiores e sujeito a um parecer científico da Agência, que será depois aplicado através de uma decisão da Comissão.

(38) Por forma a proteger melhor a saúde pública e a evitar duplicações desnecessárias de esforços durante o exame dos pedidos de autorização de introdução de medicamento no mercado, os Estados-Membros devem elaborar sistematicamente relatórios de avaliação relativamente a cada medicamento que autorizem, bem como proceder ao intercâmbio de relatórios, mediante pedido. Por outro lado, os Estados-Membros devem poder suspender o exame de um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento que se encontre já sob consideração noutro Estado-Membro, tendo em vista o reconhecimento da decisão tomada por este último.

([8]) Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE (JO L 158 de 27.5.2014, p. 1).

(39) No interesse de um acesso tão amplo quanto possível aos medicamentos, um Estado-Membro que tenha interesse em obter acesso a um determinado medicamento em processo de autorização através dos procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo deve poder optar por esses procedimentos.

(40) A fim de aumentar a disponibilidade dos medicamentos, em particular nos mercados de menor dimensão, deveria ser possível, nos casos em que o requerente não solicita uma autorização para um medicamento no contexto de um processo de reconhecimento mútuo num dado Estado-Membro, esse Estado-Membro autorizar, por motivos justificados de saúde pública, a colocação do referido medicamento no mercado.

(41) No que diz respeito aos medicamentos genéricos relativamente aos quais o medicamento de referência tenha obtido uma autorização de introdução no mercado pelo procedimento centralizado, os requerentes da autorização de introdução no mercado devem poder escolher entre os dois procedimentos em determinadas condições. De igual modo, o procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado deve poder continuar a ser uma opção no que diz respeito a determinados medicamentos, mesmo que estes representem uma inovação terapêutica ou sejam portadores de um benefício para a sociedade ou para os doentes. Uma vez que os medicamentos genéricos representam uma parte significativa do mercado de medicamentos, o seu acesso ao mercado da União deve ser facilitado à luz da experiência adquirida, pelo que os procedimentos de inclusão nesse procedimento de outros Estados-Membros envolvidos devem ser mais simplificados.

(42) A simplificação dos procedimentos não deve ter impacto nas normas ou na qualidade da avaliação científica dos medicamentos, a fim de garantir a sua qualidade, segurança e eficácia, pelo que o período de avaliação científica se deve manter. No entanto, está prevista a redução do período global do procedimento de autorização de introdução no mercado de 210 para 180 dias.

(43) Os Estados-Membros devem assegurar o financiamento adequado das autoridades competentes para o desempenho das suas tarefas nos termos da presente diretiva e do [Regulamento (UE) n.º 726/2004 revisto]. Além disso, os Estados-Membros devem assegurar a afetação de recursos suficientes pelas autoridades competentes para efeitos das suas contribuições para o trabalho da Agência, tendo em conta a remuneração baseada nos custos que recebem da Agência.

(44) No que diz respeito ao acesso aos medicamentos, alterações anteriores à legislação farmacêutica da União abordaram esta questão, prevendo uma avaliação acelerada dos pedidos de autorização de introdução no mercado ou autorizando a autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos destinados a responder a necessidades médicas não satisfeitas. Embora estas medidas tenham acelerado a autorização de terapias inovadoras e promissoras ***em alguns domínios***, ***ainda existem algumas prioridades de saúde pública por resolver e*** estes medicamentos nem sempre chegam ao doente, e os doentes na União ainda têm níveis diferentes de acesso aos medicamentos. O acesso dos doentes aos medicamentos depende de muitos fatores. Os titulares de autorizações de introdução no mercado não são obrigados a comercializar um medicamento em todos os Estados-Membros; podem decidir não comercializar os seus medicamentos ou retirá-los de um ou mais Estados-Membros***, muitas vezes por motivos comerciais***. As políticas nacionais de fixação de preços e reembolsos, a dimensão da população, a organização dos sistemas de saúde e os procedimentos administrativos nacionais são outros fatores que influenciam o lançamento no mercado e o acesso dos doentes. ***Além disso, um quadro regulamentar complexo e os encargos administrativos associados podem impedir as PME, os institutos de investigação e as instituições académicas de desenvolverem tratamentos inovadores promissores e de solicitarem uma autorização condicional de introdução no mercado.*** **[Alt. 26]**

***(44-A) A fim de aumentar a disponibilidade de medicamentos e contribuir para reduzir as desigualdades de acesso na União, os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos devem apresentar, quando solicitado, um pedido de fixação de preços e reembolso nos Estados-Membros.*** **[Alt. 27]**

(45) O combate às desigualdades no acesso dos doentes e na comportabilidade dos preços dos medicamentos tornou-se uma das principais prioridades da Estratégia Farmacêutica para a Europa, salientada também nas conclusões do Conselho ([9]) e numa resolução do Parlamento Europeu ([10]). Os Estados-Membros apelaram à revisão dos mecanismos e incentivos para o desenvolvimento de medicamentos adaptados ao nível das necessidades médicas não satisfeitas, assegurando simultaneamente a sustentabilidade dos sistemas de saúde, o acesso dos doentes e a disponibilidade de medicamentos a preços acessíveis em todos os Estados-Membros. ***Importa monitorizar e avaliar o acesso aos medicamentos a nível da União para compreender os resultados alcançados através de incentivos.*** **[Alt. 28]**

([9]) Conclusões do Conselho sobre o reforço do equilíbrio dos sistemas farmacêuticos, na União Europeia e nos seus Estados-Membros (JO C 269 de 23.7.2016, p. 31). Conclusões do Conselho sobre o acesso a medicamentos e dispositivos médicos para uma UE mais forte e resiliente (2021/C 269 I/02).

([10]) Resolução do Parlamento Europeu, de 2 de março de 2017, sobre as opções da UE para melhorar o acesso aos medicamentos [2016/2057(INI)], Resolução do Parlamento Europeu, de 17 de setembro de 2020, sobre a escassez de medicamentos – como fazer face a um problema emergente [2020/2071(INI)].

(46) O acesso também inclui a comportabilidade dos preços. Neste sentido, a legislação farmacêutica da União respeita a competência dos Estados-Membros em termos de fixação de preços e reembolsos. De forma complementar, visa ter um impacto positivo na comportabilidade dos preços e na sustentabilidade dos sistemas de saúde, com medidas que apoiem a concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares. A concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares deverá também, por sua vez, aumentar o acesso dos doentes aos medicamentos.

***(46-A) Os Estados-Membros aplicam diferentes procedimentos e medidas em matéria de fixação de preços e de reembolso dos medicamentos. Esses procedimentos e medidas afetam significativamente o acesso aos medicamentos, especialmente no que diz respeito à rapidez com que o acesso é obtido. Do mesmo modo, os Estados-Membros aplicam medidas e procedimentos específicos relativos à promoção da concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares. Tendo em conta as competências dos Estados-Membros, e reconhecendo as diferenças que podem ser constatadas no acesso aos medicamentos em toda a União, deve ser dada maior prioridade ao intercâmbio de boas práticas entre as autoridades nacionais competentes neste domínio. A Comissão deve, nesta matéria, desempenhar um papel de destaque na facilitação do intercâmbio de boas práticas.*** **[Alt. 29]**

(47) Para garantir o diálogo entre todos os intervenientes no ciclo de vida dos medicamentos, os debates sobre questões políticas relacionadas com a aplicação das regras relacionadas com a prorrogação da proteção regulamentar dos dados ~~para o lançamento no mercado~~ terão lugar no seio do Comité Farmacêutico. A Comissão pode convidar os organismos responsáveis pela avaliação das tecnologias de saúde a que se refere o Regulamento (UE) 2021/2282 ou os organismos nacionais responsáveis pela fixação de preços e reembolsos, se necessário, a participar nas deliberações do Comité Farmacêutico. **[Alt. 30]**

(48) Embora as decisões em matéria de fixação de preços e reembolsos sejam da competência dos Estados-Membros, a Estratégia Farmacêutica para a Europa anunciou ações de apoio à cooperação dos Estados-Membros para melhorar a comportabilidade dos preços***. Embora o preço pago num determinado Estado-Membro reflita a preferência de um sistema nacional de saúde, uma maior coordenação em matéria de fixação de preços e contratação pública poderia contribuir para um acesso mais equitativo e atempado aos medicamentos, nomeadamente para os Estados-Membros com menor poder de compra. A Comissão pode apoiar iniciativas como a Iniciativa Beneluxa sobre política farmacêutica e a Declaração de Valeta***. A Comissão transformou o grupo de autoridades competentes responsáveis em matéria de fixação de preços e reembolsos e de entidades públicas de comparticipação de cuidados de saúde (NCAPR) de um fórum ad hoc numa plataforma de cooperação voluntária contínua, com o objetivo de trocar informações e boas práticas em matéria de políticas de fixação de preços, pagamentos e contratos públicos, a fim de melhorar a comportabilidade dos preços, a relação custo-eficácia dos medicamentos e a sustentabilidade dos sistemas de saúde. A Comissão está empenhada em intensificar esta cooperação e em continuar a apoiar o intercâmbio de informações entre as autoridades nacionais, nomeadamente sobre a contratação pública para a aquisição de medicamentos, respeitando plenamente as competências dos Estados-Membros neste domínio. A Comissão ***deve emitir orientações sobre a melhor forma de aplicar o critério da «proposta economicamente mais vantajosa» nos contratos públicos, que visa assegurar a melhor relação qualidade/preço em vez de considerar apenas o critério do preço mais baixo. A Comissão*** pode igualmente convidar os membros da NCAPR a participarem nas deliberações do Comité Farmacêutico sobre temas que possam ter impacto nas políticas de fixação de preços ou reembolsos, como o incentivo ao lançamento no mercado. ***A contratação pública conjunta deve procurar não ter um impacto negativo no acesso aos medicamentos por parte dos países que não participem na contratação pública em causa.*** **[Alt. 31]**

(49) A contratação pública conjunta, dentro de um país ou entre países, pode melhorar o acesso, a comportabilidade dos preços e a segurança do abastecimento de medicamentos, em especial para os países mais pequenos. Os Estados-Membros interessados na contratação pública conjunta de medicamentos podem recorrer à Diretiva 2014/24/UE ([11]), que estabelece procedimentos de aquisição para adquirentes públicos, ao acordo de contratação pública conjunta ([12]) e à proposta de revisão do Regulamento Financeiro ([13]). A pedido dos Estados-Membros, a Comissão pode apoiar os Estados-Membros interessados, promovendo a coordenação para permitir o acesso dos doentes aos medicamentos na União, bem como o intercâmbio de informações, em especial no que se

([11]) Diretiva 2014/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 26 de fevereiro de 2014, relativa aos contratos públicos e que revoga a Diretiva 2004/18/CE (JO L 94 de 28.3.2014, p. 65).

([12]) Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de novembro de 2022, relativo às ameaças transfronteiriças graves para a saúde e que revoga a Decisão n.º 1082/2013/UE.

([13]) COM/2022/223 final.

refere a medicamentos para doenças raras e crónicas. ***Em caso de contratação pública conjunta de medicamentos como contramedida médica para dar resposta a ameaças transfronteiriças graves para a saúde, aplica-se o Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho*** [14]**. [Alt. 32]**

(50) O estabelecimento de uma definição de «necessidade médica não satisfeita» baseada em critérios é necessário para incentivar o desenvolvimento de medicamentos em áreas terapêuticas atualmente negligenciadas. Para garantir que o conceito de necessidade médica não satisfeita reflete a evolução científica e tecnológica e os conhecimentos atuais em matéria de doenças negligenciadas ***e evita prorrogações da proteção de dados que não estariam em consonância com este objetivo devido a uma interpretação pouco clara de uma necessidade médica não satisfeita***, a Comissão deve especificar ~~e atualizar, utilizando atos de execução,~~ os critérios de «método satisfatório de diagnóstico», «prevenção ou tratamento», «morbilidade ou mortalidade que permanece elevada» e «população de doentes em causa», na sequência de uma avaliação científica pela Agência. A Agência procurará obter contributos de um vasto leque de autoridades ou organismos ativos ao longo do ciclo de vida dos medicamentos no âmbito do processo de consulta estabelecido nos termos do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e terá igualmente em conta as iniciativas científicas a nível da UE ou entre Estados-Membros relacionadas com a análise das necessidades médicas não satisfeitas, a carga de doença e a definição de prioridades em matéria de investigação e desenvolvimento. ***A Agência deve também procurar obter o contributo de outras partes interessadas pertinentes, nomeadamente as populações de doentes pertinentes.*** Os critérios de «necessidade médica não satisfeita» podem ser subsequentemente utilizados pelos Estados-Membros para identificar áreas terapêuticas específicas de interesse***, mas não têm de ter qualquer efeito automático nas decisões dos Estados-Membros em matéria de fixação de preços e reembolso dos medicamentos, que devem ter em conta outros fatores para além da definição estabelecida na presente diretiva, nomeadamente a avaliação das tecnologias da saúde***. **[Alt. 33]**

***(50-A) O conceito de morbilidade na definição de «necessidade médica não satisfeita» deve abranger uma multiplicidade de fatores. A morbilidade deve ser entendida como incluindo aspetos da qualidade de vida dos doentes, uma elevada carga de doença e de tratamento e a incapacidade para realizar atividades quotidianas. A avaliação das «necessidades médicas não satisfeitas» deve, por conseguinte, ter em conta os dados relativos à experiência dos doentes que sejam pertinentes.*** **[Alt. 34]**

(51) A inclusão de novas indicações terapêuticas num medicamento autorizado contribui para o acesso dos doentes a terapias adicionais, devendo, por conseguinte, ser incentivada.

***(51-A) O reposicionamento de medicamentos não protegidos por patentes para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas deve ser incentivado, uma vez que pode alargar o acesso a preços comportáveis, proporcionando benefícios significativos para os doentes.*** **[Alt. 35]**

(52) No que diz respeito ao pedido inicial de autorização de introdução no mercado de medicamentos que contenham uma nova substância ativa, importa incentivar a apresentação de ensaios clínicos que incluam, como comparador, um tratamento existente baseado em provas, a fim de promover a produção de provas clínicas comparativas que sejam relevantes e que possam, assim, apoiar as avaliações das tecnologias da saúde e as decisões subsequentes dos Estados-Membros em matéria de fixação de preços e reembolsos. ***As autoridades nacionais competentes e a Agência devem promover, sempre que possível, o recurso a estudos comparativos que comparem a nova substância ativa ao tratamento existente aquando da prestação de aconselhamento regulamentar prévio à concessão de uma autorização de introdução no mercado de medicamentos.*** **[Alt. 36]**

(53) O titular da autorização de introdução no mercado deve***, no âmbito das suas responsabilidades,*** assegurar o abastecimento adequado e contínuo de um medicamento ao longo do ciclo de vida deste~~, independentemente de esse medicamento estar ou não abrangido por um incentivo ao abastecimento~~. **[Alt. 37]**

(54) As micro, pequenas e médias empresas («PME»), as entidades sem fins lucrativos ou as entidades com experiência limitada no sistema da União devem beneficiar de mais tempo para ~~comercializar~~***apresentar um pedido de estabelecimento de preços e de reembolso de*** um medicamento nos Estados-Membros sempre que a autorização de introdução no mercado seja válida ~~para efeitos de proteção regulamentar de dados adicionale~~ ***quando um Estado-Membro a tenha solicitado***. **[Alt. 38]**

(55) ~~Ao aplicarem as disposições relativas aos incentivos ao lançamento no mercado,~~ Os titulares da autorização de introdução no mercado e os Estados-Membros devem fazer tudo o que estiver ao seu alcance para garantir um abastecimento mutuamente acordado de medicamentos de acordo com as necessidades do Estado-Membro em causa, sem atrasar ou impedir indevidamente a outra parte de exercer os seus direitos nos termos da presente diretiva. **[Alt. 39]**

[14] ***Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de novembro de 2022, relativo às ameaças transfronteiriças graves para a saúde e que revoga a Decisão n.º 1082/2013/UE (JO L 314 de 6.12.2022, p. 26).***

~~(56) Os Estados-Membros têm a possibilidade de prescindir da condição de lançamento no seu território para efeitos de prorrogação da proteção de dados para o lançamento no mercado. Podem fazê-lo através de uma declaração de não objeção para prorrogar o período de proteção regulamentar dos dados. Espera-se que tal aconteça sobretudo em situações em que o lançamento num determinado Estado-Membro seja impossível na prática ou por existirem razões especiais para que um Estado-Membro pretenda que o lançamento seja efetuado mais tarde.~~ **[Alt. 40]**

(57) ~~A emissão de documentação dos Estados-Membros no que diz respeito à prorrogação da proteção de dados para efeitos de abastecimento de medicamentos em todos os Estados-Membros em que uma autorização de introdução no mercado seja válida, em especial a isenção das condições para tal prorrogação,~~***O pedido de fixação de preços e reembolso nos Estados-Membros*** não afeta, em momento algum, as competências dos ~~Estados-Membros~~***Estados--Membros*** em matéria de abastecimento, de fixação dos preços dos medicamentos, nem no que se refere à sua inclusão no âmbito de aplicação dos sistemas nacionais de saúde. ~~Os Estados-Membros não dispensam a possibilidade de solicitar a introdução em circulação ou o abastecimento do produto em causa em qualquer momento antes, durante ou após a prorrogação do período de proteção de dados.~~ **[Alt. 41]**

(58) Uma forma alternativa de demonstrar o abastecimento diz respeito à inclusão de medicamentos numa lista positiva de medicamentos abrangidos pelo sistema nacional de saúde, em conformidade com a Diretiva 89/105/CEE ***do Conselho*** ([15]). As negociações conexas entre as empresas e o Estado-Membro devem ser conduzidas de boa-fé ***e todas as partes devem respeitar os prazos estabelecidos na Diretiva 89/105/CEE***. **[Alt. 42]**

***(58-A) Os cuidados de saúde transfronteiriços são uma via importante para os doentes acederem a medicamentos que, de outro modo, poderiam não estar disponíveis. A fim de apoiar o acesso aos medicamentos, em especial no caso de pequenas populações de doentes, como os doentes pediátricos ou com doenças raras, que são muitas vezes desfavorecidos no que se refere ao acesso a medicamentos, ou quando a administração de um medicamento exija competências ou infraestruturas especiais, deve ser apoiada a plena aplicação da Diretiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho*** ([16])***. A este respeito, é importante considerar todas as vias alternativas para a disponibilização de medicamentos aos doentes. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem, por conseguinte, utilizar as NCAPR para trocar e partilhar boas práticas no que diz respeito à aplicação de acordos e negociações de acesso transfronteiriço.*** **[Alt. 43]**

~~(59) Um Estado-Membro que considere que as condições de abastecimento não foram cumpridas no seu território deve apresentar uma declaração fundamentada de não conformidade, o mais tardar no âmbito do procedimento do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano correspondente à alteração associada à oferta do incentivo pertinente.~~ **[Alt. 44]**

(60) A Comissão e os Estados-Membros devem acompanhar continuamente todos os dados e ensinamentos retirados da aplicação do sistema de incentivos, a fim de melhorar, nomeadamente através de atos de execução, a forma como estas disposições são aplicadas. A Comissão deve elaborar uma lista dos pontos de contacto nacionais a este respeito.

(61) Quando uma licença obrigatória tiver sido concedida***, sob as condições definidas na legislação da União e em conformidade com os acordos internacionais,*** por uma autoridade competente na União ~~para responder a uma emergência de saúde pública~~, a proteção regulamentar dos dados pode, se ainda estiver em vigor, impedir a utilização efetiva da licença obrigatória, uma vez que impede a autorização de medicamentos genéricos e, por conseguinte, o acesso aos medicamentos necessários para fazer face à crise. Por este motivo, importa suspender a proteção dos dados e do mercado ~~quando uma licença obrigatória tiver sido emitida para responder a uma emergência de saúde pública~~. Essa suspensão da proteção regulamentar dos dados só deve ser permitida em relação à licença obrigatória concedida e ao seu beneficiário, e deve respeitar o objetivo, o âmbito territorial, a duração e o objeto da licença obrigatória concedida. **[Alt. 45]**

(62) A suspensão da proteção regulamentar dos dados só deve ser concedida para o período de duração da licença obrigatória ***nos Estados-Membros em que a licença obrigatória tenha sido concedida***. A «suspensão» da proteção dos dados e do mercado ~~em casos de emergências de saúde pública~~***de acordo com uma licença obrigatória concedida por uma autoridade competente na União, sob as condições definidas na legislação da União e em conformidade com os acordos internacionais,*** significa que a proteção de dados e do mercado não deve produzir

([15]) ***Diretiva 89/105/CEE do Conselho, de 21 de dezembro de 1988, relativa à transparência das medidas que regulamentam a formação do preço das especialidades farmacêuticas para uso humano e a sua inclusão nos sistemas nacionais de seguro de saúde. (JO L 40 de 11.2.1989, p. 8).***

([16]) ***Diretiva 2011/24/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de março de 2011, relativa ao exercício dos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços (JO L 88 de 4.4.2011, p. 45).***

efeitos em relação ao titular específico da licença obrigatória enquanto a mesma estiver em vigor. Quando a licença obrigatória terminar, a proteção dos dados e do mercado retomam os seus efeitos. A suspensão não deve resultar numa prorrogação da duração inicial. **[Alt. 46]**

(63) Atualmente, os requerentes de autorizações de introdução no mercado de medicamentos genéricos, biossimilares, híbridos e bio-híbridos podem realizar estudos, ensaios e os requisitos práticos subsequentes necessários para obter autorizações regulamentares para esses medicamentos durante o período de proteção da patente ou do certificado complementar de proteção (CCP) do medicamento de referência, sem que tal seja considerado uma violação da patente ou do CCP. A aplicação desta isenção limitada está, no entanto, fragmentada em toda a União e considera-se necessário, a fim de facilitar a entrada no mercado de medicamentos genéricos, biossimilares, híbridos e bio-híbridos que dependem de um medicamento de referência, clarificar o seu âmbito de aplicação, a fim de assegurar uma aplicação harmonizada em todos os Estados-Membros, tanto em termos de beneficiários como de atividades abrangidas. A isenção deve ser limitada à realização de estudos e ensaios e a outras atividades necessárias ao processo de aprovação regulamentar, à avaliação das tecnologias da saúde e ao pedido de reembolso, embora tal possa exigir quantidades substanciais de produção de testes para demonstrar a fiabilidade do fabrico. Durante o período de proteção da patente ou do CCP do medicamento de referência, não pode ser feita qualquer utilização comercial dos medicamentos finais resultantes obtidos para efeitos do processo de aprovação regulamentar.

(64) Permitirá ***concretizar todas as etapas necessárias para apoiar um acesso atempado a medicamentos genéricos***, *inter alia*, realizar estudos para apoiar as políticas de fixação de preços e reembolsos, bem como o fabrico ou a aquisição de substâncias ativas protegidas por patentes para efeitos de obtenção de autorizações de introdução no mercado durante esse período, contribuindo para a entrada ***atempada no mercado de medicamentos, em especial a entrada*** no mercado de medicamentos genéricos e biossimilares no primeiro dia de perda da proteção conferida pela patente ou pelo CCP. **[Alt. 47]**

(65) ***A disponibilidade atempada de medicamentos genéricos e biossimilares foi salientada como prioridade nas Conclusões do Conselho sobre o reforço do equilíbrio dos sistemas farmacêuticos na União Europeia e nos seus Estados-Membros*** [17]***, nas Conclusões do Conselho sobre o acesso a medicamentos e dispositivos médicos para uma EU mais forte e resiliente*** [18] ***e na Resolução do Parlamento Europeu, de 2 de março de 2017, sobre as opções da UE para melhorar o acesso aos medicamentos*** [19]**.** As autoridades competentes só podem recusar a validação de um pedido de autorização de introdução no mercado referente a dados de um medicamento de referência com base nos motivos previstos na presente diretiva. O mesmo se aplica a qualquer decisão de concessão, alteração, suspensão, restrição ou revogação da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes não podem basear a sua decisão em quaisquer outros motivos. Em especial, essas decisões não podem basear-se no estatuto de patente ou de CCP do medicamento de referência. ***Por conseguinte, é adequado proibir explicitamente essa prática.*** **[Alt. 48]**

***(65-A) A abordagem «Uma Só Saúde» é necessária para combater a resistência aos antimicrobianos, uma das atuais ameaças para a saúde mais significativas. Estima se que mais de 35 000 pessoas na União/Espaço Económico Europeu e mais de 1,2 milhões de pessoas a nível mundial morrem todos os anos em consequência direta de uma infeção causada por bactérias resistentes aos antibióticos*** [20]***. São necessários elevados níveis de cooperação entre setores e à escala mundial. A presente diretiva estabelece uma ação coordenada para assegurar a prevenção e a minimização dos riscos ambientais em toda a cadeia de abastecimento, a utilização e eliminação, a sensibilização dos doentes, consumidores e profissionais de saúde e a utilização prudente e responsável de antimicrobianos.*** **[Alt. 49]**

(66) Para dar resposta ao desafio da resistência aos antimicrobianos, os antimicrobianos devem ser embalados em quantidades adequadas ao ciclo terapêutico relevante para esse medicamento***, designadamente em dispensa unitária sempre que possível,*** e as regras nacionais em matéria de antimicrobianos sujeitos a receita médica devem assegurar que são dispensados de uma forma que corresponda às quantidades descritas na receita. ***A dispensa do número exato de unidades necessárias ajudaria a combater a resistência aos antimicrobianos, bem como o impacto ambiental.*** **[Alt. 50]**

---

[17] ***JO C 269 de 23.7.2016, p. 31.***
[18] ***JO C 269 I de 7.7.2021, p. 3.***
[19] ***JO C 263 de 25.7.2018, p. 4.***
[20] ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al. «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis» [Impacto global da resistência bacteriana aos antimicrobianos em 2019: uma análise sistemática], Lancet, Vol. 399, n.º 10325, pp. 629-655.***

(67) A prestação de informações aos profissionais de saúde e aos doentes sobre a utilização, o armazenamento e a eliminação adequados de antimicrobianos é uma responsabilidade conjunta dos titulares das autorizações de introdução no mercado e dos Estados-Membros~~, que~~ devem assegurar um sistema de recolha ***e eliminação*** adequado para todos os medicamentos. **[Alt. 51]**

***(67-A) Os farmacêuticos e outros profissionais de saúde devem desempenhar um papel na gestão de antimicrobianos, incluindo o aconselhamento sobre a utilização prudente de antibióticos e outros antimicrobianos, bem como a sua eliminação correta.*** **[Alt. 52]**

(68) Embora a presente diretiva restrinja a utilização de antimicrobianos através da sujeição ~~de determinadas categorias de~~***a receita médica de antibióticos e*** antimicrobianos ~~a receita médica~~***com um risco identificado de resistência***, devido ao aumento da resistência aos antimicrobianos na União, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem ponderar a adoção de ***um conjunto de*** novas medidas, ~~por exemplo~~***incluindo*** o alargamento da exigência de receita médica para os antimicrobianos***, a restrição da utilização de determinados antimicrobianos à utilização em hospitais, a formação obrigatória dos profissionais de saúde sobre o impacto ambiental da utilização de medicamentos e a gestão da utilização de antimicrobianos,*** ou a imposição da utilização obrigatória de testes de diagnóstico antes da prescrição. ***Os Estados-Membros devem também assegurar a adoção de medidas para proteger a prescrição de medicamentos contra a influência de qualquer forma de incentivo económico concedido direta ou indiretamente às pessoas que receitam medicamentos, tendo em conta os riscos associados à resistência aos antimicrobianos e para evitar riscos para o ambiente, em conformidade com a Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente. Além disso, a utilização combinada de várias substâncias ativas antimicrobianas pode representar um risco especial no que diz respeito ao desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos. Por conseguinte, essa utilização combinada só deve ser prescrita em casos excecionais em que a relação risco benefício da combinação seja favorável.*** As autoridades competentes ~~dos Estados-Membros~~***devem promover a disponibilidade de testes de diagnóstico rápido nos Estados-Membros e*** devem analisar essas medidas adicionais em função do nível de resistência aos antimicrobianos no seu território e das necessidades dos doentes. **[Alt. 53]**

(69) A poluição das águas e dos solos com resíduos farmacêuticos é um problema ambiental emergente e existem provas científicas de que a presença dessas substâncias no ambiente, resultante do seu fabrico, utilização e eliminação, representa um risco para o ambiente e para a saúde pública. A avaliação da legislação demonstrou que é necessário reforçar as medidas existentes para reduzir o impacto do ciclo de vida dos medicamentos no ambiente e na saúde pública. As medidas nos termos ~~do~~***da*** presente ~~regulamento~~***diretiva*** complementam a principal legislação ambiental, em especial a Diretiva-Quadro da Água (2000/60/CE ([21])), a Diretiva Normas de Qualidade Ambiental (2008/105/CE ([22])), a Diretiva Águas Subterrâneas (2006/118/CE ([23])), a Diretiva Tratamento de Águas Residuais Urbanas (91/271/CEE ([24])), a Diretiva Água Potável (2020/2184 ([25])) e a Diretiva Emissões Industriais (2010/75/UE ([26])) ***e a Diretiva-Quadro Resíduos (2008/98/CE*** ([27])***)***. **[Alt. 54]**

***(69-A) As emissões de substâncias ativas durante o fabrico podem constituir uma ameaça para o ambiente e para a saúde pública. Por conseguinte, os riscos para o ambiente devem ser avaliados e combatidos ao longo de todo o ciclo de vida dos medicamentos, desde o fabrico, passando pela utilização, até à eliminação.*** **[Alt. 55]**

***(69-B) O recurso a embalagens unitárias de medicamentos, em especial nas farmácias hospitalares, onde esses produtos são acondicionados e distribuídos a granel, pode resultar numa diminuição dos materiais de embalagem utilizados, contribuindo assim para reduzir a pegada ambiental dos medicamentos, designadamente os seus***

([21]) Diretiva 2000/60/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de outubro de 2000, que estabelece um quadro de ação comunitária no domínio da política da água (JO L 327 de 22.12.2000, p. 1).

([22]) Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água, que altera e subsequentemente revoga as Diretivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho, e que altera a Diretiva 2000/60/CE (JO L 348 de 24.12.2008, p. 84).

([23]) Diretiva 2006/118/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativa à proteção das águas subterrâneas contra a poluição e a deterioração (JO L 372 de 27.12.2006, p. 19).

([24]) Diretiva 91/271/CEE do Conselho, de 21 de maio de 1991, relativa ao tratamento de águas residuais urbanas (JO L 135 de 30.5.1991, p. 40).

([25]) Diretiva (UE) 2020/2184 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2020, relativa à qualidade da água destinada ao consumo humano (reformulação) (JO L 435 de 23.12.2020, p. 1).

([26]) Diretiva 2010/75/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de novembro de 2010, relativa às emissões industriais (prevenção e controlo integrados da poluição) (reformulação) (JO L 334 de 17.12.2010, p. 17).

([27]) ***Diretiva 2008/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 19 de novembro de 2008, relativa aos resíduos e que revoga certas diretivas (JO L 312 de 22.11.2008, p. 3).***

***resíduos. Pode também contribuir para atenuar a escassez de medicamentos e a resistência aos antimicrobianos. A utilização de doses unitárias contendo toda a informação útil, em ambiente hospitalar, poderia ainda comportar melhorias em termos do risco de erros de medicação, aumentando, assim, a proteção dos doentes. Os Estados-Membros devem promover a utilização de blisters pré-cortados de dose unitária em meio hospitalar e, progressivamente, nas farmácias de distribuição, se necessário.*** **[Alt. 56]**

***(69-C) A utilização de produtos farmacêuticos em medicamentos para uso humano e veterinário, incluindo antimicrobianos, tem feito aumentar as suas concentrações em muitos reservatórios ambientais, como os solos, os sedimentos e as massas de água, nos últimos 20 anos, prevendo se que as suas concentrações no ambiente aumentem ainda mais com o crescimento e o envelhecimento das populações. A descarga de produtos farmacêuticos para o ambiente pode não só prejudicar os ecossistemas e a vida selvagem, mas pode também comprometer a eficácia desses mesmos produtos farmacêuticos. A estabilidade química e metabólica de alguns produtos farmacêuticos implica que até 90 % das suas substâncias ativas sejam libertadas para o ambiente na sua forma original após a utilização.*** **[Alt. 57]**

(70) Os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos na União devem incluir uma avaliação dos riscos ambientais (ARA) e medidas de redução dos riscos. Se o requerente não apresentar uma avaliação dos riscos ambientais completa ou suficientemente fundamentada ou não propuser medidas de redução dos riscos para dar resposta suficiente aos riscos identificados na avaliação dos riscos ambientais, a autorização de introdução no mercado deve ser recusada. A ARA deve ser atualizada quando estiverem disponíveis novos dados ou conhecimentos sobre os riscos relevantes.

***(70-A) Em casos excecionais em que a ARA esteja incompleta devido à falta de dados e tal possa ser devidamente justificado e fundamentado pelo titular da autorização de introdução no mercado, deve ainda assim ser possível, no interesse da saúde pública, colocar o medicamento no mercado com determinadas condições e obrigações pós--autorização. Sempre que um medicamento tiver sido autorizado e a ARA estiver incompleta devido à falta de dados, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar a ARA completa no prazo acordado com as autoridades e cumprir quaisquer outras obrigações pós-autorização.*** **[Alt. 58]**

(71) Os requerentes de autorizações de introdução no mercado devem ter em conta os procedimentos de avaliação dos riscos ambientais de outros quadros jurídicos da UE que possam aplicar-se a produtos químicos dependentes da sua utilização. Para além do presente regulamento, existem quatro outros quadros principais: i) produtos químicos industriais (REACH, Regulamento (CE) n.º 1907/2006), ii) biocidas (Regulamento (UE) n.º 528/2012), iii) pesticidas Regulamento (CE) n.º 1107/2009 e iv) medicamentos veterinários (Regulamento (UE) 2019/6). No âmbito do Pacto Ecológico, a Comissão propôs a abordagem «uma substância, uma avaliação» para os produtos químicos ([28]), a fim de aumentar a eficiência do sistema de registo e reduzir os custos e os ensaios desnecessários em animais. ***A ARA cobre os riscos associados à produção. O cumprimento da legislação pertinente da União e dos Estados--Membros em matéria de proteção do ambiente na fase de fabrico deve, de um modo geral, ser considerado uma medida relevante de redução dos riscos em termos de produção. O mesmo deve aplicar-se à produção em países terceiros com um nível de proteção do ambiente equivalente ao da União. Produtos farmacêuticos mais respeitadores do ambiente contribuiriam positivamente para a saúde humana.*** **[Alt. 59]**

(72) As emissões e descargas de antimicrobianos dos locais de fabrico para o ambiente podem conduzir à resistência aos antimicrobianos («RAM»), o que constitui uma preocupação a nível mundial, independentemente do local onde as emissões e descargas ocorrem. Importa, pois, alargar o âmbito da ARA de modo a cobrir o risco de seleção da RAM durante todo o ciclo de vida dos antimicrobianos, incluindo o fabrico. ***À data de adoção da presente diretiva, para efeitos da ARA, não existe um método cientificamente acordado para medir a resistência aos antimicrobianos para além da resistência aos antibióticos. Por conseguinte, a Comissão deve emitir, após consulta da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) e da Agência Europeia do Ambiente (AEA), orientações sobre a forma de realizar ARA para a seleção de RAM relativamente a outros agentes microbianos que não bactérias.*** **[Alt. 60]**

(73) A proposta inclui igualmente disposições relativas a uma abordagem baseada no risco no que respeita às obrigações dos titulares das autorizações de introdução no mercado em matéria de ARA antes de outubro de 2005 e à criação de um sistema de monografias ARA no que diz respeito às substâncias ativas. Este sistema de monografia ARA deve poder ser utilizado pelos requerentes quando realizem uma ARA para um novo pedido.

([28]) Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões, «Pacto Ecológico Europeu», Bruxelas, 2019, COM(2019)0640.

(74) No que diz respeito aos medicamentos autorizados antes de outubro de 2005 sem qualquer ARA, cumpre introduzir disposições específicas para estabelecer um programa de definição de prioridades baseado nos riscos para a apresentação ou atualização da ARA pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.

***(74-A) De acordo com a Convenção de Aarhus sobre acesso à informação, participação do público no processo de tomada de decisão e acesso à justiça em matéria de ambiente*** [29]***, o público tem o direito de obter informações sobre questões ambientais, incluindo sobre a ARA de um produto farmacêutico.*** **[Alt. 61]**

(75) Chipre, a Irlanda, Malta e a Irlanda do Norte dependem historicamente do abastecimento de medicamentos a partir ou através de partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte. Após a saída do Reino Unido da Grã-Bretanha e da Irlanda do Norte da União Europeia e da Comunidade Europeia da Energia Atómica, para evitar a escassez de medicamentos e, em última instância, assegurar um elevado nível de proteção da saúde pública, é necessário prever derrogações específicas da presente diretiva para os medicamentos fornecidos a Chipre, à Irlanda, a Malta e à Irlanda do Norte a partir ou através de partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte. A fim de assegurar a aplicação uniforme do direito da União nos Estados-Membros, as derrogações aplicáveis em Chipre, na Irlanda e em Malta devem ter caráter meramente temporário.

(76) Para garantir que todas as crianças na União têm acesso aos produtos especificamente autorizados para uso pediátrico, quando um plano de investigação pediátrica tiver conduzido à autorização de uma indicação pediátrica de um medicamento já introduzido no mercado para outras indicações terapêuticas, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser obrigado a comercializar o medicamento nos mesmos mercados no prazo de dois anos a contar da data de aprovação dessa indicação.

(77) É necessário, no interesse da saúde pública, garantir a disponibilidade permanente de medicamentos seguros e eficazes autorizados para indicações pediátricas. Assim, se o titular da autorização de introdução no mercado tiver a intenção de retirar tal medicamento do mercado, devem ser previstas medidas para que a população pediátrica continue a ter acesso ao medicamento em causa. Para tanto, a Agência deve ser informada atempadamente de tal intenção e torná-la acessível ao público.

(78) Para evitar encargos administrativos e financeiros desnecessários, tanto para os titulares das autorizações de introdução no mercado como para as autoridades competentes, devem ser introduzidas determinadas medidas de racionalização, em consonância com o princípio «digital por defeito». Importa introduzir o pedido eletrónico de autorização de introdução no mercado e de alteração dos termos da autorização de introdução no mercado.

(79) Regra geral, não devem ser elaborados e apresentados planos de gestão dos riscos para os medicamentos genéricos e biossimilares, uma vez que o medicamento de referência possui esse plano, exceto em casos específicos, em que é necessário apresentar um plano de gestão dos riscos. Além disso, regra geral, a autorização de introdução no mercado deve ser concedida por um período ilimitado; excecionalmente, uma renovação apenas pode ser decidida por motivos fundamentados relacionados com a segurança do medicamento.

(80) Em caso de risco para a saúde pública, o titular da autorização de introdução no mercado ou as autoridades competentes devem poder impor restrições urgentes de segurança ou eficácia por sua própria iniciativa. Nesse caso, quando o procedimento de consulta é lançado, deve evitar-se qualquer duplicação da avaliação.

(81) A fim de dar resposta às necessidades dos doentes, cada vez mais medicamentos inovadores são derivados ou combinados com outros medicamentos que podem ser fabricados ou testados e regulamentados nos termos de mais do que um quadro jurídico da União. Do mesmo modo, os mesmos locais são cada vez mais fiscalizados pelas autoridades criadas nos termos de diferentes quadros jurídicos da União. Para garantir uma produção e supervisão seguras e eficientes destes medicamentos e permitir uma entrega adequada aos doentes, é importante assegurar a coerência. Só é possível assegurar a coerência e o alinhamento suficiente através de uma cooperação adequada no desenvolvimento das práticas e princípios aplicados no âmbito dos diferentes quadros jurídicos da União. Cumpre, pois, integrar uma cooperação adequada em várias disposições da presente diretiva, nomeadamente as relativas ao aconselhamento em matéria de classificação, à supervisão ou à elaboração de orientações.

[29] ***JO L 124 de 17.5.2005, p. 4.***

(82) No caso dos produtos que combinam um medicamento e um dispositivo médico, importa especificar a aplicabilidade dos dois quadros regulamentares respetivos e assegurar a interação adequada entre os dois quadros regulamentares aplicáveis. O mesmo se deve aplicar às combinações de medicamentos e de produtos que não sejam dispositivos médicos.

(83) Para assegurar que as autoridades competentes dispõem de todas as informações necessárias para a sua avaliação no caso de combinações integrais de um medicamento com um dispositivo médico ou de combinações de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar dados que demonstrem a utilização segura e eficaz da combinação integral do medicamento com o dispositivo médico ou da combinação de um medicamento com o outro produto. A autoridade competente deve avaliar a relação benefício-risco da combinação integral, tendo em conta a adequação da utilização do medicamento juntamente com o dispositivo médico ou o outro produto.

(84) Para garantir que as autoridades competentes dispõem de todas as informações necessárias para a sua avaliação dos medicamentos em uso exclusivo com um dispositivo médico (ou seja, medicamentos apresentados numa embalagem com um dispositivo médico ou destinados a ser utilizados com um dispositivo médico referenciado no resumo das características do medicamento), o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar dados que comprovem a utilização segura e eficaz do medicamento, tendo em conta a sua utilização com o dispositivo médico. A autoridade competente deve avaliar a relação benefício-risco do medicamento, tendo igualmente em conta a utilização do medicamento com o dispositivo médico.

(85) A diretiva clarifica igualmente que um dispositivo médico que faça parte de uma combinação integral tem de cumprir os requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no anexo I do Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho ([30]). Um dispositivo médico em uso exclusivo com um dispositivo médico tem de cumprir todos os requisitos do Regulamento (UE) 2017/745. Um medicamento em uso exclusivo com um dispositivo médico, cujo uso não seja acessório ao do dispositivo médico, deve cumprir os requisitos da presente diretiva e do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] tendo em conta a sua utilização com o dispositivo médico, sem prejuízo dos requisitos específicos do Regulamento (UE) 2017/745.

(86) Para todos estes medicamentos (combinações integrais de um medicamento com um dispositivo médico, medicamentos em uso exclusivo com dispositivos médicos e combinações de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico), a autoridade competente deve também poder solicitar ao requerente da autorização de introdução no mercado que transmita quaisquer informações adicionais necessárias e este último deve ser obrigado a apresentar as informações solicitadas. No caso de medicamentos em uso exclusivo com um dispositivo médico, cujo uso não seja acessório ao do dispositivo médico, o requerente da autorização de introdução no mercado deve também, a pedido da autoridade competente, apresentar quaisquer informações adicionais relacionadas com o dispositivo médico, tendo em conta a sua utilização com o medicamento e que sejam relevantes para a monitorização pós-autorização do medicamento, sem prejuízo dos requisitos específicos do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

(87) No que respeita à combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico e às combinações de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico, o titular da autorização de introdução no mercado deverá também assumir a responsabilidade global por todo o produto em termos de conformidade do medicamento com os requisitos da presente diretiva e do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e deverá assegurar a coordenação do fluxo de informação entre os setores ao longo do procedimento de avaliação e do ciclo de vida do medicamento.

(88) Para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento em todas as fases de fabrico e distribuição, o titular da autorização de introdução no mercado é responsável, sempre que necessário, pela rastreabilidade de uma substância ativa, excipiente ou qualquer outra substância utilizada no fabrico do medicamento e destinada a fazer parte do medicamento ou que se preveja estar presente no medicamento, por exemplo impurezas, produtos de degradação ou contaminantes.

([30]) Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho (JO L 117 de 5.5.2017, p. 1).

(89) No interesse da saúde pública, os titulares de autorizações de introdução no mercado devem poder assegurar a rastreabilidade de qualquer substância utilizada, destinada ou suscetível de estar presente num medicamento em todas as fases de fabrico e distribuição, bem como identificar qualquer pessoa singular ou coletiva a quem tenham sido fornecidas essas substâncias. Importa, pois, criar procedimentos e sistemas para fornecer essa informação, caso tal seja necessário tendo em vista a qualidade, a segurança ou a eficácia dos medicamentos.

(90) Reconhece-se que o desenvolvimento de produtos farmacêuticos é um domínio em que nem a ciência nem a tecnologia estão paradas. Nas últimas décadas, assistiu-se à emergência de novas categorias de medicamentos, desde os medicamentos biológicos aos biossimilares e aos medicamentos de terapia avançada ou, no futuro, à fagoterapia. Estas categorias de produtos podem, em alguns casos, exigir regras adaptadas que tenham plenamente em conta as suas características específicas. Por esse motivo, um quadro jurídico preparado para o futuro deve incluir disposições que permitam esses quadros adaptados, sujeitos a critérios rigorosos e no âmbito de uma habilitação da Comissão orientada pelo contributo científico da Agência Europeia de Medicamentos.

(91) As adaptações podem implicar requisitos adaptados e melhorados ou a respetiva isenção ou diferimento em relação aos medicamentos normais. Podem incluir, nomeadamente, alterações dos requisitos relativos ao dossiê desses medicamentos, à forma como a sua qualidade, segurança e eficácia são demonstradas pelos requerentes ou por controlos de fabrico adaptados e aos requisitos em matéria de boas práticas de fabrico, bem como aos métodos de controlo adicionais antes e durante a sua administração e utilização. No entanto, as adaptações não devem exceder o necessário para atingir o objetivo de adaptação às características específicas.

(92) Para reforçar a preparação e a capacidade de resposta contra as ameaças à saúde, em especial o aparecimento da resistência aos antimicrobianos, podem ser pertinentes quadros adaptados para facilitar a rápida alteração da composição dos antimicrobianos, a fim de manter a sua eficácia. A utilização de plataformas estabelecidas permitiria uma adaptação eficiente e atempada desses medicamentos ao contexto clínico.

(93) A fim de otimizar a utilização dos recursos tanto para os requerentes de autorizações de introdução no mercado como para as autoridades competentes e evitar a duplicação da avaliação das substâncias ativas químicas dos medicamentos***, o que inclui terapias celulares e genéticas***, os requerentes de autorizações de introdução no mercado devem poder basear-se num certificado do dossiê principal da substância ativa ou numa monografia da Farmacopeia Europeia, em vez de apresentarem os dados pertinentes em conformidade com o anexo II. A Agência pode conceder um certificado do dossiê principal da substância ativa se os dados pertinentes sobre a substância ativa em causa não estiverem já abrangidos por uma monografia da Farmacopeia Europeia ou por outro certificado do dossiê principal da substância ativa. Deve ser atribuída à Comissão competência para estipular o procedimento de avaliação única de um dossiê principal da substância ativa. Para otimizar ainda mais a utilização dos recursos, deve ser atribuída à Comissão competência para permitir a utilização de um sistema de certificação também para dossiês principais suplementares***, incluindo dossiês principais*** da qualidade, ou seja, para substâncias ativas que não sejam substâncias ativas químicas, ou para outras substâncias presentes ou utilizadas no fabrico de um medicamento, exigido em conformidade com o anexo II, por exemplo no caso de novos excipientes, adjuvantes, ***matérias-primas, vetores virais e outros materiais de base, meios de crescimento,*** precursores radiofarmacêuticos e produtos intermédios das substâncias ativas, quando o produto intermédio é, por si só, uma substância química ativa ou quando é utilizado em conjugação com uma substância biológica***, bem como de matérias-primas e substâncias de origem usadas na terapia celular e genética***. **[Alt. 62]**

(94) Por razões de saúde pública e de coerência jurídica, e tendo em vista a redução dos encargos administrativos e o reforço da previsibilidade para os operadores económicos, as alterações de todos os tipos de autorizações de introdução no mercado devem ser sujeitas a regras harmonizadas.

(95) Os termos de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento podem ser alterados após a sua concessão. Embora a presente diretiva estabeleça os elementos essenciais de uma alteração, deve ser atribuída à Comissão competência para os complementar estabelecendo outros elementos necessários, para adaptar o sistema ao progresso científico e tecnológico, incluindo a digitalização, e para assegurar que sejam evitados encargos administrativos desnecessários tanto para os titulares das autorizações de introdução no mercado como para as autoridades competentes.

(96) Os progressos científicos e tecnológicos em matéria de análise e infraestruturas de dados prestam um apoio valioso ao desenvolvimento, à autorização e à supervisão dos medicamentos. A transformação digital afetou a tomada de decisões regulamentares, tornando-a mais assente em dados e multiplicando as possibilidades de acesso das autoridades reguladoras a elementos de prova ao longo do ciclo de vida de um medicamento. A presente diretiva reconhece a capacidade das autoridades competentes dos Estados-Membros para aceder e analisar os dados

apresentados independentemente do requerente ou do titular da autorização de introdução no mercado. Neste contexto, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem tomar a iniciativa de atualizar o resumo das características do medicamento caso novos dados de eficácia ou de segurança afetem a relação benefício-risco de um medicamento.

(97) O acesso a dados individuais dos doentes resultantes de estudos clínicos, num formato estruturado que permita análises estatísticas, é valioso para ajudar os reguladores a compreenderem as provas apresentadas e para fundamentar as decisões regulamentares sobre a relação benefício-risco de um medicamento. É importante introduzir esta possibilidade na legislação para permitir avaliações da relação benefício-risco baseadas em dados em todas as fases do ciclo de vida de um medicamento. Por conseguinte, a presente diretiva habilita as autoridades competentes dos Estados-Membros a solicitar esses dados no âmbito da avaliação dos pedidos iniciais e pós-autorização de introdução no mercado. Devido à natureza sensível dos dados de saúde, as autoridades competentes devem salvaguardar as suas operações de tratamento e garantir que respeitam os princípios da proteção de dados de legalidade, lealdade e transparência, limitação das finalidades, minimização dos dados, exatidão, limitação da conservação, integridade e confidencialidade. Caso, para efeitos da presente diretiva, seja necessário proceder ao tratamento de dados pessoais, esse tratamento deve ser efetuado em conformidade com o direito da União em matéria de proteção de dados pessoais. Qualquer tratamento de dados pessoais nos termos da presente diretiva deve realizar-se em conformidade com o Regulamento (UE) 2016/679 ([31]) e o Regulamento (UE) 2018/1725 ([32]) do Parlamento Europeu e do Conselho.

(98) As normas de farmacovigilância são necessárias para proteger a saúde pública a fim de prevenir, detetar e avaliar reações adversas aos medicamentos introduzidos no mercado da União, uma vez que só após a sua introdução no mercado é possível conhecer na íntegra o seu perfil de segurança.

(99) Para continuar a garantir a segurança dos medicamentos disponíveis, é necessário que os sistemas de farmacovigilância da União sejam continuamente adaptados, por forma a atenderem ao progresso científico e técnico.

(100) É necessário tomar em consideração as mudanças decorrentes da harmonização internacional das definições e da terminologia e da evolução tecnológica no domínio da farmacovigilância.

(101) A utilização crescente de redes eletrónicas para a transmissão de informação sobre as reações adversas aos medicamentos comercializados na União destina-se a permitir às autoridades competentes partilhar simultaneamente a referida informação. ***A este respeito, os Estados-Membros devem procurar informar diretamente as partes interessadas que comunicam reações adversas caso existam informações atualizadas sobre o perfil de segurança dos medicamentos.*** **[Alt. 63]**

(102) A União tem interesse em assegurar a coerência entre os sistemas de farmacovigilância aplicáveis aos medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado e aos autorizados através de outros procedimentos.

(103) Os titulares da autorização de introdução no mercado devem igualmente ser responsáveis pró-ativos no que diz respeito à farmacovigilância dos medicamentos que introduzem no mercado.

(104) A utilização de corantes em medicamentos para uso humano e veterinário é atualmente regida pela Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([33]) e restringida às utilizações autorizadas em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos aditivos alimentares ([34]), cujas especificações estão

([31]) Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados) (JO L 119 de 4.5.2016, p. 1).

([32]) Regulamento (UE) 2018/1725 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de outubro de 2018, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais pelas instituições e pelos órgãos e organismos da União e à livre circulação desses dados, e que revoga o Regulamento (CE) n.º 45/2001 e a Decisão n.º 1247/2002/CE (JO L 295 de 21.11.2018, p. 39).

([33]) Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de abril de 2009, relativa às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração (JO L 109 de 30.4.2009, p. 10).

([34]) Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativo aos aditivos alimentares (JO L 354 de 31.12.2008, p. 16).

estabelecidas no Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão ([35]). A utilização de excipientes que não sejam corantes em medicamentos está sujeita às regras da União em matéria de medicamentos e é avaliada no âmbito do perfil global de benefício/risco de um medicamento.

(105) A experiência demonstrou a necessidade de manter, em certa medida, o princípio da utilização em medicamentos dos corantes autorizados como aditivos alimentares. No entanto, é igualmente pertinente prever uma avaliação específica para a utilização de corantes nos medicamentos quando um aditivo alimentar é retirado da lista de aditivos alimentares da União. Por conseguinte, neste caso específico, a EMA deve realizar a sua própria avaliação da utilização de corantes nos medicamentos, tendo em conta o parecer da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) e os dados científicos subjacentes, bem como quaisquer provas científicas adicionais, e tendo em especial consideração a utilização em medicamentos. A EMA deve, além disso, ser responsável por acompanhar quaisquer dados científicos relativos aos corantes que sejam mantidos apenas para utilização específica em medicamentos. A Diretiva 2009/35/CE deve, por conseguinte, ser revogada.

(106) No que diz respeito à supervisão e às inspeções, o fabrico e a importação de matérias-primas ou produtos intermédios e de excipientes funcionais devem estar sob vigilância devido à sua ação acessória em relação à substância ativa e devido ao seu possível impacto na qualidade, na segurança e na eficácia dos medicamentos.

(107) Toda a regulamentação em matéria de fabrico e de distribuição de medicamentos deve ter por objetivo principal a proteção da saúde pública.

(108) Importa que, nos Estados-Membros, a supervisão e o controlo do fabrico e da distribuição de medicamentos sejam assegurados por representantes oficiais da autoridade competente que preencham as condições mínimas de qualificação.

(109) Pode haver casos em que as fases de fabrico ou de ensaio de medicamentos tenham de ser realizadas em locais próximos dos doentes, por exemplo no caso dos medicamentos de terapia avançada com um prazo de validade curto. Nesses casos, estas fases de fabrico ou de ensaio podem ter de ser descentralizadas para múltiplos locais, para poderem chegar aos doentes em toda a União. Sempre que sejam descentralizadas, as fases de fabrico ou de ensaio devem ser realizadas sob a responsabilidade da pessoa qualificada de um local central autorizado***. Além disso, a fim de garantir a harmonia entre o funcionamento dos locais descentralizados ao abrigo do presente quadro e as atividades pertinentes para outros quadros jurídicos da União, as autoridades competentes dos Estados-Membros que supervisionam o local descentralizado devem coordenar as suas atividades e tarefas de supervisão com as autoridades competentes responsáveis pela supervisão das atividades de fabrico ou ensaio ao abrigo de outros atos da União***. Os locais descentralizados não devem exigir uma autorização de fabrico separada da concedida ao local central pertinente, mas devem ser registados pela autoridade competente do Estado-Membro em que o local descentralizado está estabelecido. No caso de medicamentos que contenham, sejam constituídos por, ou derivem de SoHO autólogas, os locais descentralizados têm de ser registados como entidades SoHO na aceção e nos termos do [Regulamento SoHO] para as atividades de exame e apreciação da elegibilidade dos dadores, análise de dadores e colheita, ou apenas para colheita no caso de produtos fabricados para uso autólogo. **[Alt. 64]**

(110) Importa garantir a qualidade dos medicamentos fabricados ou disponíveis na União, exigindo que as substâncias ativas que entram na sua composição sigam os princípios relativos às boas práticas de fabrico dos mesmos. Revelou-se necessário reforçar as disposições da União em matéria de inspeções e elaborar uma base de dados da União com os resultados dessas inspeções.

(111) A verificação do cumprimento dos requisitos legais em matéria de fabrico, distribuição e utilização de medicamentos pelas entidades pertinentes através de um sistema de supervisão é de importância fundamental para garantir que os objetivos da presente diretiva são efetivamente alcançados. Por conseguinte, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem ter o poder de efetuar inspeções, no local ou à distância, no âmbito do sistema de supervisão, em todas as fases de produção, distribuição e utilização dos medicamentos ou substâncias ativas, e devem basear-se nos resultados das inspeções realizadas pelas autoridades competentes de países terceiros de confiança. A fim de preservar a eficácia das inspeções, as autoridades competentes devem ter a possibilidade de realizar inspeções conjuntas e, se necessário, inspeções sem aviso prévio.

([35]) Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão, de 9 de março de 2012, que estabelece especificações para os aditivos alimentares enumerados nos anexos II e III do Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 83 de 22.3.2012, p. 1).

(112) A frequência dos controlos deve ser estabelecida pelas autoridades competentes tendo em conta o risco e o nível de cumprimento esperado em diferentes situações. Essa abordagem deve permitir que as referidas autoridades competentes procedam à afetação de recursos onde o risco é mais elevado. Nalguns casos, o sistema de supervisão deve ser aplicado independentemente do nível de risco ou de não conformidade suspeitado, por exemplo antes da concessão das autorizações de fabrico.

(113) No âmbito do procedimento de certificados de conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia, a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde verifica, por meio de inspeções, se os dados fornecidos pelo requerente estabelecidos pelo Conselho da Europa confirmam a pertinência das monografias para controlar a pureza química, a qualidade microbiológica e (se for caso disso) o risco de encefalopatia espongiforme transmissível (EET). Verifica igualmente se o fabrico respeita as boas práticas de fabrico de substâncias ativas. Em função do resultado da inspeção, a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde ou o Estado-Membro que participa na inspeção emite um certificado de conformidade ou de não conformidade com as boas práticas de fabrico.

(114) É conveniente que cada empresa que produza ou importe medicamentos crie um mecanismo que permita assegurar que todas as informações comunicadas acerca de um medicamento sejam conformes com as condições de utilização aprovadas.

(115) As condições de fornecimento dos medicamentos ao público devem ser harmonizadas.

(116) Assim, qualquer pessoa que circule no interior da União tem o direito de transportar consigo uma quantidade razoável de medicamentos obtidos de modo lícito para seu uso pessoal. Deve igualmente ser possível a uma pessoa estabelecida num Estado-Membro pedir o envio, a partir de outro Estado-Membro, de uma quantidade razoável de medicamentos destinados ao seu uso pessoal.

(117) Em virtude do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], certos medicamentos são objeto de uma autorização de introdução no mercado da União. Neste contexto, é necessário estabelecer a classificação quanto à dispensa ao público dos medicamentos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado da União. Importa, portanto, fixar os critérios com base nos quais devem ser tomadas as decisões da União.

(118) Importa, por conseguinte, harmonizar os princípios básicos aplicáveis à classificação quanto à dispensa ao público de medicamentos na União ou no Estado-Membro em causa, com base nos princípios já estabelecidos sobre esta matéria pelo Conselho da Europa, bem como nos trabalhos de harmonização realizados no âmbito das Nações Unidas no que respeita aos estupefacientes e aos psicotrópicos - a Convenção Única sobre os Estupefacientes de 1961 e a Convenção sobre as Substâncias Psicotrópicas de 1971.

(119) Muitas operações de distribuição por grosso de medicamentos são suscetíveis de abranger simultaneamente vários Estados-Membros.

(120) É necessário exercer um controlo de toda a cadeia de distribuição dos medicamentos, desde o fabrico ou importação na União até ao fornecimento ao público, por forma a garantir que estes sejam conservados, transportados e manipulados em condições adequadas. Os requisitos que devem ser adotados para este efeito facilitarão consideravelmente a retirada de produtos defeituosos do mercado e permitir combater mais eficazmente as contrafações.

(121) Qualquer pessoa que intervenha na distribuição por grosso de medicamentos deve ser titular de uma autorização específica. Os farmacêuticos e as pessoas autorizadas a fornecer medicamentos ao público e que se dediquem apenas a esta atividade devem estar isentos da obtenção desta autorização. No entanto, a fim de garantir o controlo de toda a cadeia de distribuição de medicamentos, é necessário que os farmacêuticos e as pessoas autorizadas a fornecer medicamentos ao público mantenham registos das transações de entrada.

(122) A autorização de introdução no mercado deve ficar sujeita a certos requisitos essenciais, incumbindo ao Estado-Membro em causa verificar a sua observância. Cada Estado-Membro deve reconhecer as autorizações concedidas pelos restantes Estados-Membros.

(123) Alguns Estados-Membros impõem aos grossistas que abastecem os farmacêuticos de medicamentos, bem como às pessoas autorizadas a fornecê-los ao público, certas obrigações de serviço público. Os Estados-Membros devem poder continuar a impor essas obrigações aos grossistas estabelecidos no seu território. Devem poder igualmente impô-las aos grossistas dos outros Estados-Membros desde que não lhes imponham obrigações mais rigorosas do

que as que impõem aos seus próprios grossistas, e na medida em que estas possam considerar-se justificadas por razões de proteção da saúde pública e sejam proporcionais ao objetivo dessa proteção.

***(123-A) Os farmacêuticos e outros profissionais de saúde têm um importante papel a desempenhar nos cuidados primários, em especial na preparação, distribuição e venda de medicamentos de que os doentes necessitam, na prestação de aconselhamento sobre a sua utilização adequada e possíveis efeitos adversos e no apoio aos doentes que sofrem de doenças agudas e crónicas. Num ambiente hospitalar, os farmacêuticos hospitalares organizam consultas farmacêuticas e estabelecem planos farmacêuticos personalizados, em cooperação com outros profissionais de saúde, doentes e prestadores de cuidados. Os farmacêuticos hospitalares e os farmacêuticos comunitários podem desempenhar um papel significativo na utilização de folhetos informativos eletrónicos, bem como na compreensão das informações contidas nos folhetos em papel.*** **[Alt. 65]**

(124) Importa especificar as regras a que a rotulagem e os folhetos informativos devem obedecer. ***O folheto informativo deve ser facilmente legível, claramente compreensível pelos utilizadores, incluindo, em especial, os grupos alvo de doentes, e ser indelével. Os folhetos para os doentes pertencem à categoria de leitura consultiva, o que significa que as informações pertinentes devem ser encontradas sem ler todo o folheto. Para efeitos de compreensão e legibilidade, o folheto informativo pode beneficiar de uma hierarquia tipográfica e de um tipo de letra legível. As escolhas de conceção devem servir em primeiro lugar a função e a legibilidade, e não a estética.*** **[Alt. 66]**

(125) ***É fundamental partilhar informações exatas com o público em geral, a fim de promover a confiança na ciência e no sistema regulamentar e apoiar a literacia dos doentes e dos consumidores no domínio da saúde. Sempre que pertinente, as autoridades competentes devem também partilhar informações atualizadas com os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, e a comunidade científica.*** As disposições relativas às informações dadas aos utilizadores devem garantir um elevado nível de proteção dos consumidores, por forma a possibilitar a utilização correta dos medicamentos, com base numa informação completa e compreensível. **[Alt. 67]**

(126) A comercialização dos medicamentos cujas rotulagem e folhetos informativos sejam elaborados em conformidade com a presente diretiva não deve ser proibida nem restringida por motivos que se prendam com a rotulagem ou o folheto informativo.

(127) A utilização de possibilidades eletrónicas e tecnológicas distintas dos folhetos informativos em papel***, que complementa os folhetos em papel, cruciais para os doentes com uma literacia digital limitada em matéria de saúde,*** pode facilitar o acesso aos medicamentos e a sua distribuição e deve sempre garantir a todos os doentes uma informação ***de*** igual ou de melhor qualidade em comparação com a informação em papel. ***A esse respeito, é necessário assegurar a proteção dos dados pessoais em conformidade com o Regulamento (UE) 2016/679 e prevenir a identificação, a definição de perfis ou o rastreio de pessoas.*** **[Alt. 68]**

(128) Os Estados-Membros possuem níveis diferentes de literacia digital e acesso à Internet. Além disso, as necessidades dos doentes e dos profissionais de saúde podem variar. É, pois, necessário que os Estados-Membros disponham de um poder discricionário quanto à adoção de medidas que permitam a prestação eletrónica de informações sobre o produto, assegurando simultaneamente que nenhum doente seja deixado para trás, tendo em conta as necessidades das diferentes categorias etárias e os diferentes níveis de literacia digital da população, e garantindo que a informação sobre o produto seja facilmente acessível a todos os doentes. ~~Os Estados-Membros devem permitir progressivamente a possibilidade de~~***O folheto informativo deve ser disponibilizado eletronicamente e incluído em formato papel, exceto se o Estado-Membro, na sequência de uma consulta, decidir*** disponibilizar ***apenas*** informações eletrónicas sobre o produto~~, assegurando ao mesmo tempo o pleno cumprimento das~~***. As informações eletrónicas sobre o produto devem estar disponíveis em plena conformidade com as*** regras em matéria de proteção de dados pessoais, e aderir a normas harmonizadas desenvolvidas a nível da UE. ***A informação em formato digital deve ser facilmente acessível a todos os doentes. Com base nas conclusões dos pilotos hospitalares, a obrigação de fornecer um folheto em papel não deve aplicar-se aos medicamentos que não se destinem a autoadministração pelos doentes.*** **[Alt. 69]**

(129) ~~Sempre que decidam que~~***Os Estados-Membros devem disponibilizar*** o folheto informativo ~~deve, em princípio, ser disponibilizado~~***em formato eletrónico e em papel, exceto se decidirem disponibilizar apenas informações eletrónicas sobre o medicamento. Caso o folheto informativo esteja disponível*** apenas por via eletrónica, os Estados-Membros devem também assegurar a disponibilização de uma versão em papel do folheto informativo mediante pedido e sem custos adicionais para os doentes. Além disso, devem garantir que a informação em formato digital é facilmente acessível a todos os doentes, por exemplo mediante a inclusão, na embalagem exterior do medicamento, de um código de barras de leitura digital que encaminhe o doente para a versão eletrónica do folheto informativo. **[Alt. 70]**

(130) A utilização de embalagens multilingues pode ser uma ferramenta de acesso aos medicamentos, em especial para mercados de pequena dimensão e em emergências de saúde pública. Sempre que sejam utilizadas embalagens multilingues, os Estados-Membros podem autorizar a utilização, na rotulagem e no folheto informativo, de uma língua oficial da União que seja comummente compreendida nos Estados-Membros em que a embalagem multilingue é comercializada. ***Embora a informação eletrónica sobre os medicamentos possa facilitar a sua redistribuição entre os Estados-Membros, os requisitos linguísticos nos rótulos poderão continuar a ser um desafio. A concessão de uma derrogação da obrigação de uma língua oficial e a introdução da obrigação de utilizar a denominação comum internacional para os medicamentos não destinados à autoadministração pelo doente, para além da disponibilização de informações eletrónicas sobre os medicamentos, poderiam melhorar a disponibilidade dos medicamentos e facilitar a redistribuição entre os Estados-Membros.*** **[Alt. 71]**

(131) A fim de assegurar um elevado nível de transparência do apoio público à investigação e ao desenvolvimento de medicamentos, a declaração da contribuição pública para o desenvolvimento de um determinado medicamento deve ser obrigatória para todos os medicamentos. No entanto, dada a dificuldade prática de identificar ***em países terceiros*** a forma como os instrumentos de financiamento público indireto, como os benefícios fiscais, apoiaram um determinado produto, a obrigação de declaração ***de apoio financeiro recebido de entidades externas à União*** apenas deve dizer respeito ao apoio financeiro público direto, como as subvenções diretas ou os contratos diretos. Por conseguinte, as disposições da presente diretiva asseguram, sem prejuízo das regras relativas à proteção de dados confidenciais e pessoais, a transparência relativamente a ~~qualquer~~ apoio financeiro ~~direto~~ recebido de qualquer autoridade pública ou organismo público ***ou de uma organização ou fundo filantrópicos ou sem fins lucrativos*** para a realização de quaisquer atividades de investigação e desenvolvimento de medicamentos. **[Alt. 72]**

(132) A fim de assegurar a exatidão das informações disponibilizadas ao público pelo titular da autorização de introdução no mercado, as informações declaradas têm de ser sujeitas a auditoria por um auditor independente.

(133) Para garantir uma declaração harmonizada e coerente da contribuição pública para o desenvolvimento de um determinado medicamento, a Comissão deve poder adotar atos de execução para esclarecer os princípios e o formato que o titular da autorização de introdução no mercado deve respeitar ao declarar essas informações.

(134) A presente diretiva não prejudica a aplicação das medidas adotadas nos termos da Diretiva 2006/114/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([36]) ou da Diretiva 2005/29/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([37]). Por conseguinte, as disposições da presente diretiva relativas à publicidade dos medicamentos devem ser consideradas, se for caso disso, como uma *lex specialis* no que diz respeito à Diretiva 2005/29/CE.

(135) A publicidade, mesmo a relativa a medicamentos não sujeitos a receita médica, pode afetar a saúde pública e distorcer a concorrência. Por conseguinte, a publicidade aos medicamentos deve cumprir determinados critérios. As pessoas habilitadas a prescrever, a administrar ou a fornecer medicamentos são capazes de avaliar corretamente as informações disponíveis na publicidade devido aos seus conhecimentos, formação e experiência. A publicidade a medicamentos dirigida a pessoas que não são capazes de avaliar adequadamente os riscos associados à sua utilização pode conduzir a uma utilização indevida ou excessiva dos medicamentos, o que é suscetível de prejudicar a saúde pública. Importa, pois, proibir a publicidade, junto do público em geral, de medicamentos disponíveis apenas mediante receita médica. Além disso, importa proibir a distribuição gratuita de amostras ao público em geral para fins promocionais e a televenda de medicamentos, nos termos da Diretiva 2010/13/UE do Parlamento Europeu e do Conselho ([38]). Importa que possam ser fornecidas amostras gratuitas de medicamentos, observando determinadas condições restritivas, às pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos, por forma a que se familiarizem com os novos medicamentos e adquiram experiência da sua utilização.

([36]) Diretiva 2006/114/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativa à publicidade enganosa e comparativa (JO L 376 de 27.12.2006, p. 21).

([37]) Diretiva 2005/29/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de maio de 2005, relativa às práticas comerciais desleais das empresas face aos consumidores no mercado interno e que altera a Diretiva 84/450/CEE do Conselho, as Diretivas 97/7/CE, 98/27/CE e 2002/65/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 2006/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho («Diretiva relativa às práticas comerciais desleais») (JO L 149 de 11.6.2005, p. 22).

([38]) Diretiva 2010/13/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de março de 2010, relativa à coordenação de certas disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à oferta de serviços de comunicação social audiovisual (Diretiva Serviços de Comunicação Social Audiovisual) (JO L 95 de 15.4.2010, p. 1).

***(135-A) Informações claras, imparciais e independentes disponibilizadas pelos profissionais de saúde ao público sobre um medicamento e a sua utilização correta podem desempenhar um papel importante na informação dos cidadãos e no combate à desinformação, em especial durante emergências sanitárias como a pandemia de COVID-19. Os Estados-Membros devem assegurar que a capacidade dos profissionais de saúde para partilharem informações claras, imparciais e independentes, quer numa conversa direta com um doente, quer numa comunicação mais ampla, não seja prejudicada.*** **[Alt. 73]**

(136) A publicidade de medicamentos deve ter por objetivo divulgar informações objetivas e imparciais sobre o medicamento. Para esse efeito, é expressamente proibido salientar negativamente outro medicamento ou sugerir que o medicamento publicitado poderá ser mais seguro ou mais eficaz do que outro medicamento. A comparação de medicamentos só deve ser permitida se essa informação constar do resumo das características do medicamento publicitado ***para as indicações e a população de doentes pertinentes***. Esta proibição abrange qualquer medicamento, incluindo biossimilares, pelo que seria enganoso referir na publicidade que um medicamento biossimilar não seria permutável com o medicamento biológico original ou com outro biossimilar do mesmo medicamento biológico original. Outras regras rigorosas em matéria de publicidade negativa e comparativa de medicamentos concorrentes proibirão as alegações que possam induzir em erro as pessoas habilitadas para os receitar, administrar ou fornecer. **[Alt. 74]**

(137) A divulgação de informações que incentivem a compra de medicamentos deve ser considerada no âmbito do conceito de publicidade de medicamentos, mesmo que a informação em causa não diga respeito a um medicamento específico, mas sim a medicamentos não especificados.

(138) A publicidade relativa a medicamentos deve ser sujeita a condições rigorosas e a monitorização adequada e eficaz. Importa, para o efeito, tomar por base os mecanismos de monitorização criados pela Diretiva 2006/114/CE.

***(138-A) Devido ao alcance global das redes sociais, os doentes e os consumidores estão cada vez mais expostos às práticas promocionais de recurso a celebridades para publicitar medicamentos. A Comissão deve avaliar a exposição e o impacto da publicidade farmacêutica e das promoções em linha e adotar regras específicas para regulamentar essas práticas publicitárias e promocionais.*** **[Alt. 75]**

(139) Os delegados de propaganda médica desempenham um importante papel na promoção dos medicamentos. Importa, por conseguinte, sujeitá-los a determinadas obrigações, nomeadamente a de distribuir à pessoa visitada o resumo das características do medicamento.

***(139-A) Mesmo um incentivo mínimo pode resultar em decisões tendenciosas no que diz respeito ao comportamento dos médicos em matéria de prescrição. Por conseguinte, a fim de evitar conflitos de interesses, os Estados-Membros devem manter um registo de transparência da transferência de valor no que diz respeito às atividades publicitárias dirigidas a pessoas habilitadas a receitar medicamentos. A Comissão deve criar um portal Web para enumerar todos os registos nacionais de transferências de valor para pessoas habilitadas a receitar medicamentos.*** **[Alt. 76]**

(140) Os medicamentos inovadores, as «combinações de medicamentos» e outros medicamentos desenvolvidos são complexos no que diz respeito à sua composição e administração. Por conseguinte, para além das pessoas habilitadas a receitar medicamentos, também as pessoas habilitadas a administrar medicamentos têm de estar familiarizadas com todas as características destes medicamentos, especialmente com a administração e utilização seguras, incluindo as instruções completas a dar aos doentes. Para esse efeito, o acesso às informações sobre medicamentos sujeitos a receita médica também deve ser claramente permitido às pessoas habilitadas a administrá-los.

(141) As pessoas habilitadas a receitar, a administrar ou a fornecer medicamentos devem ter acesso a fontes de informação neutras e objetivas sobre os medicamentos disponíveis no mercado. No entanto, cabe aos Estados-Membros tomar todas as medidas necessárias para o efeito, tendo em conta a sua situação específica.

(142) A fim de assegurar que as informações sobre a utilização de medicamentos nas crianças são devidamente tomadas em consideração no momento da concessão da autorização de introdução no mercado, é necessário, por conseguinte, no que diz respeito a medicamentos novos ou quando se desenvolvem indicações pediátricas de medicamentos já autorizados protegidos por patentes ou por certificados complementares de proteção, exigir a apresentação dos resultados de estudos com a população pediátrica realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado ou a prova da obtenção de uma isenção ou diferimento no momento da apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado ou de um pedido da uma nova indicação

terapêutica, uma nova forma farmacêutica ou uma nova via de administração. Para garantir que os dados de apoio à autorização de introdução no mercado relativos à utilização de um medicamento em crianças foram corretamente desenvolvidos, as autoridades competentes responsáveis pela autorização de um medicamento devem verificar a conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado e com eventuais isenções e diferimentos na fase de validação dos pedidos de autorização de introdução no mercado.

(143) Para que os profissionais de saúde e os doentes possam dispor de informação sobre a utilização segura e eficaz dos medicamentos na população pediátrica, o resumo das características do medicamento e, se for caso disso, o folheto informativo devem conter informações sobre os resultados dos estudos realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica, quer estes apoiem ou não a utilização do medicamento em crianças. A informação sobre o medicamento deve incluir, além disso, informações sobre as isenções. Uma vez cumpridas todas as medidas constantes do plano de investigação pediátrica, tal facto deve ser registado na autorização de introdução no mercado, que passará a constituir a referência com base na qual as empresas poderão obter recompensas.

(144) Os dados e informações pertinentes recolhidos através de estudos clínicos realizados antes da introdução na União de um regulamento relativo a medicamentos pediátricos e recebidos pelas autoridades competentes devem ser avaliados sem demora injustificada e tidos em conta para a eventual alteração das autorizações de introdução no mercado existentes.

(145) A fim de garantir condições uniformes de execução ~~do~~***da*** presente ~~regulamento~~***diretiva***, devem ser atribuídas competências de execução à Comissão. Essas competências devem ser exercidas nos termos do Regulamento (UE) n.º 182/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho ([39]). **[Alt. 77]**

(146) Devido à necessidade de reduzir os prazos globais de aprovação dos medicamentos, o período entre o parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CMUH) e a decisão final sobre qualquer decisão da Comissão relativa às autorizações nacionais de introdução no mercado, em especial no que se refere ao procedimento de consulta, deve ser reduzido para, em princípio, 46 dias.

(147) Com base no parecer da Agência, a Comissão deve adotar uma decisão sobre a consulta por meio de atos de execução. Em casos justificados, a Comissão pode devolver o parecer para uma análise mais aprofundada ou desviar-se, na sua decisão, do parecer da Agência. Tendo em conta a necessidade de disponibilizar rapidamente medicamentos aos doentes, cumpre reconhecer que o presidente do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano utilizará os mecanismos disponíveis nos termos do Regulamento (UE) n.º 182/2011 e, nomeadamente, a possibilidade de obter o parecer do comité por procedimento escrito e dentro de prazos curtos que, em princípio, não excedam dez dias de calendário.

(148) Deve ser atribuída competência à Comissão para adotar quaisquer alterações do anexo II necessárias à adaptação ao progresso científico e técnico.

(149) A fim de completar ou alterar certos elementos não essenciais da presente diretiva, o poder de adotar atos nos termos do artigo 290.º do TFUE deve ser delegado na Comissão no que diz respeito à especificação do procedimento de exame dos pedidos de certificados do dossiê principal da substância ativa, da publicação desses certificados, do procedimento de alteração do dossiê principal da substância ativa e do respetivo certificado, do acesso ao dossiê principal da substância ativa e ao seu relatório de avaliação, à especificação de dossiês principais suplementares ~~da qualidade~~ para fornecer informações sobre um componente de um medicamento, do procedimento de análise de um pedido de certificado do dossiê principal da qualidade ***ou de um certificado do dossiê principal de uma tecnologia de plataforma***, da publicação desses certificados, do procedimento de alteração do dossiê principal ~~da qualidade~~ e do respetivo certificado e do acesso ao dossiê principal ~~da qualidade~~ e ao seu relatório de avaliação, à determinação das situações em que possam ser necessários estudos de eficácia pós-autorização, à especificação das categorias de medicamentos às quais poderá ser concedida uma autorização de introdução no mercado sob reserva de obrigações específicas e à especificação dos procedimentos e requisitos para a concessão dessa autorização de introdução no mercado e respetiva renovação, à especificação das isenções às alterações e das categorias em que as alterações devem ser classificadas e ao estabelecimento de procedimentos de análise dos pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado, bem como à especificação das condições e dos procedimentos de cooperação com países terceiros e organizações internacionais para a análise dos pedidos relativos a essas alterações. É particularmente importante que a Comissão proceda às consultas

([39]) Regulamento (UE) n.º 182/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de fevereiro de 2011, que estabelece as regras e os princípios gerais relativos aos mecanismos de controlo pelos Estados-Membros do exercício das competências de execução pela Comissão (JO L 55 de 28.2.2011, p. 13).

adequadas durante os trabalhos preparatórios, inclusive ao nível de peritos, e que essas consultas sejam conduzidas de acordo com os princípios estabelecidos no Acordo Interinstitucional, de 13 de abril de 2016, sobre legislar melhor ([40]). Em particular, a fim de assegurar a igualdade de participação na preparação dos atos delegados, o Parlamento Europeu e o Conselho recebem todos os documentos ao mesmo tempo que os peritos dos Estados-Membros, e os respetivos peritos têm sistematicamente acesso às reuniões dos grupos de peritos da Comissão que tratem da preparação dos atos delegados. **[Alt. 78]**

(150) A presente diretiva visa assegurar o direito de aceder a cuidados de saúde preventivos e a beneficiar de tratamento médico nas condições estabelecidas pelas legislações e práticas nacionais, bem como garantir um elevado nível de proteção da saúde humana na definição e execução de todas as políticas e ações da União, tal como previsto no artigo 35.º da Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia.

(151) Atendendo a que os objetivos da presente diretiva, nomeadamente estabelecer regras relativas aos medicamento, assegurando a proteção da saúde humana e animal e do ambiente bem como o funcionamento do mercado interno, não podem ser suficientemente alcançados pelos Estados-Membros dado que regras nacionais conduziriam a uma desarmonização, a um acesso desigual dos doentes aos medicamentos e a barreiras os mercado interno, mas podem, devido aos seus efeitos, ser mais bem alcançados ao nível da União, a União pode adotar medidas, em conformidade com o princípio da subsidiariedade consagrado no artigo 5.º do Tratado da União Europeia. Em conformidade com o princípio da proporcionalidade consagrado no mesmo artigo, a presente diretiva não excede o necessário para alcançar aqueles objetivos.

(152) De acordo com a declaração política conjunta dos Estados-Membros e da Comissão, de 28 de setembro de 2011, sobre os documentos explicativos ([41]), os Estados-Membros assumiram o compromisso de fazer acompanhar a notificação das suas medidas de transposição, nos casos em que tal se justifique, de um ou mais documentos que expliquem a relação entre os componentes de uma diretiva e as partes correspondentes dos instrumentos nacionais de transposição. Em relação à presente diretiva, o legislador considera que a transmissão desses documentos se justifica.

ADOTARAM A PRESENTE DIRETIVA:

## Capítulo I:

## Objeto, âmbito de aplicação e definições

### *Artigo 1.º*

### Objeto e âmbito de aplicação

1. A presente diretiva estabelece regras para a introdução no mercado, o fabrico, a importação, a exportação, o abastecimento, a distribuição, a farmacovigilância, o controlo e a utilização de medicamentos para uso humano.

2. A presente diretiva aplica-se aos medicamentos para uso humano destinados a serem introduzidos no mercado ***nos Estados-Membros***. **[Alt. 79]**

3. Para além dos produtos referidos no n.º 2, o capítulo XI aplica-se igualmente às matérias-primas, às substâncias ativas, aos excipientes e aos produtos intermédios.

4. No caso de, tendo em conta a globalidade das suas características, um produto corresponder simultaneamente à definição de «medicamento» e à definição de um produto abrangido por outras disposições legislativas da União e haja um conflito entre a presente diretiva e as outras disposições legislativas da União, aplicam-se as disposições da presente diretiva.

***Nos casos em que, tendo em conta todas as suas características, surjam questões quanto ao estatuto regulamentar de uma substância ou de um produto, a autoridade competente ou, no caso de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Agência consulta outros organismos consultivos e reguladores pertinentes com vista a tomar uma decisão sobre o estatuto regulamentar da substância ou produto em causa. Em qualquer decisão sobre essa questão, a autoridade competente ou a Agência divulga publicamente os pontos de vista de outras autoridades ou organismos consultados.*** **[Alt. 80]**

([40]) JO L 123 de 12.5.2016, p. 1.
([41]) JO C 369 de 17.12.2011, p. 14.

5. São excluídos do âmbito de aplicação da presente diretiva:

a) Os medicamentos preparados numa farmácia segundo uma receita médica destinada a um doente específico («fórmula magistral»);

b) Os medicamentos preparados numa farmácia segundo uma farmacopeia e destinados a serem diretamente entregues aos pacientes abastecidos por essa farmácia ***ou a outra farmácia que pretenda fornecer o medicamento diretamente ao doente*** («fórmula oficinal»); **[Alt. 81]**

c) Medicamentos experimentais, tal como definidos no artigo 2.º, ponto 5, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

***c-A) Os medicamentos previamente preparados, em casos devidamente justificados, pelo serviço farmacêutico de um hospital («fórmula hospitalar»), fornecidos mediante receita médica a um ou vários pacientes pelo serviço farmacêutico do hospital.*** **[Alt. 82]**

6. Os medicamentos referidos no n.º 5, ~~alínea a)~~***alíneas a) e b)***, podem, em casos devidamente justificados, ser preparados antecipadamente por uma farmácia hospitalar, com base nas receitas médicas estimadas nesse hospital para os sete dias seguintes ***ou, quando devidamente justificado, com base na estabilidade do medicamento num prazo diferente***. **[Alt. 83]**

7. Os Estados-Membros devem tomar as medidas necessárias para desenvolver a produção e a utilização de medicamentos derivados de substâncias de origem humana provenientes de dádivas voluntárias e não remuneradas***, em conformidade com o Regulamento (UE) 2024/1938.*** **[Alt. 84]**

8. Apresente diretiva e todos os regulamentos nela referidos não prejudicam a aplicação de legislação nacional que proíba ou restrinja a utilização de qualquer tipo específico de substâncias de origem humana ou células animais, nem a venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos que contenham, sejam constituídos por ou derivem dessas células animais ou substâncias de origem humana, por motivos não cobertos pela legislação da União acima referida. Os Estados--Membros devem comunicar à Comissão a legislação nacional em questão.

9. O disposto na presente diretiva não prejudica as competências das autoridades dos Estados-Membros, nem em matéria de fixação dos preços dos medicamentos, nem no que se refere à sua inclusão no âmbito de aplicação dos sistemas nacionais de saúde, com base em condições sanitárias, económicas e sociais.

10. A presente diretiva não prejudica a aplicação de legislação nacional que proíba ou restrinja o seguinte:

~~a) A venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos contracetivos ou abortivos;~~ **[Alt. 85]**

b) A utilização de qualquer tipo específico de substância de origem humana ou de células animais, por motivos não abrangidos pela legislação da União acima referida;

c) A venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos que contenham, sejam constituídos por ou derivem destas células animais ou substâncias de origem humana, por motivos não abrangidos pela legislação da União.

*Artigo 2.º*

Medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo de uma isenção hospitalar

1. Em derrogação do artigo 1.º, n.º 1, apenas o presente artigo é aplicável aos medicamentos de terapia avançada preparados a título esporádico de acordo com os requisitos estabelecidos no n.º 3 e utilizados num hospital no mesmo Estado-Membro sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico ***e***, ***se pertinente, de um farmacêutico hospitalar. Para satisfazer os critérios de «base não rotineira», a isenção só deve ser concedida*** a fim de executar uma receita médica individual para um produto especificamente concebido para ***atender às necessidades especiais de*** um doente determinado («medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo de uma isenção hospitalar»). **[Alt. 86]**

2. O fabrico de um medicamento de terapia avançada preparado ao abrigo de uma isenção hospitalar exige uma aprovação da autoridade competente do Estado-Membro («aprovação da isenção hospitalar»). Os Estados-Membros devem notificar essa aprovação e as alterações subsequentes à Agência.

O pedido de aprovação da isenção hospitalar deve ser enviado para a autoridade competente do Estado-Membro em que o hospital está situado. ***O pedido deve incluir provas da qualidade, da segurança e da eficácia esperada dos medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo da isenção hospitalar.*** **[Alt. 87]**

3. Os Estados-Membros devem assegurar que os medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo de uma isenção hospitalar cumprem ~~requisitos~~***as boas práticas de preparação farmacêutica adaptadas aos processos hospitalares mas*** equivalentes às boas práticas de fabrico e à rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada referidos nos artigos 5.º e 15.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 ***do Parlamento Europeu e do Conselho*** ([42]), respetivamente, bem como requisitos de farmacovigilância equivalentes aos previstos a nível da União nos termos do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. ***Tal inclui inspeções no local, bem como planos de rastreabilidade e farmacovigilância e a avaliação dos dados pré-clínicos e clínicos gerados pelo requerente.*** **[Alt. 88]**

4. Os Estados-Membros devem assegurar que os dados relativos à utilização, à segurança e à eficácia dos medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo da isenção hospitalar***, bem como quaisquer dados pertinentes decorrentes do acompanhamento do doente durante um período de tempo suficiente após a administração do medicamento de terapia avançada,*** são recolhidos e comunicados pelo titular da aprovação da isenção hospitalar à autoridade competente do Estado-Membro pelo menos uma vez por ano***. Os dados devem ser recolhidos e comunicados de uma forma estruturada e normalizada que permita obter resultados e conclusões sólidos, fiáveis e comparáveis***. A autoridade competente do Estado-Membro deve rever esses dados e verificar a conformidade dos medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo da isenção hospitalar com os requisitos referidos no n.º 3. ***As autoridades competentes devem assegurar que seja prestado aconselhamento científico e regulamentar às instituições sem fins lucrativos e académicas, a fim de garantir mecanismos de comunicação adequados.*** **[Alt. 89]**

5. Se uma aprovação de isenção hospitalar for revogada por razões de segurança ou de eficácia, a autoridade competente do Estado-Membro que aprovou a isenção hospitalar deve informar desse facto a Agência e as autoridades competentes dos outros Estados-Membros.

6. A autoridade competente do Estado-Membro deve transmitir anualmente à Agência os dados relativos à utilização, à segurança e à eficácia de um medicamento de terapia avançada preparado nos termos da aprovação da isenção hospitalar. A Agência, em colaboração com as autoridades competentes dos Estados-Membros e a Comissão, deve criar e manter***, através de atualizações regulares,*** um repositório desses dados***, bem como de informações sobre a autorização, suspensão ou revogação das aprovações de isenção hospitalar, que devem ser atualizadas regularmente. O repositório deve ser acessível ao público, exceto no que se refere aos dados pessoais e às informações comerciais confidenciais.*** **[Alt. 90]**

7. A Comissão adota atos de execução para especificar o seguinte:

~~a) Os pormenores do pedido de aprovação da isenção hospitalar a que se refere o n.º 1, segundo parágrafo, incluindo elementos de prova relativos à qualidade, à segurança e à eficácia dos medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo da isenção hospitalar para a aprovação e as alterações subsequentes;~~ **[Alt. 91]**

b) O formato para a recolha e a comunicação dos dados a que se refere o n.º 4;

c) As modalidades de intercâmbio de conhecimentos entre os titulares de uma aprovação de isenção hospitalar no mesmo Estado-Membro ou em diferentes Estados-Membros;

***c-A) As modalidades de fornecimento de orientações às entidades académicas e a outras entidades sem fins lucrativos no âmbito dos requisitos da cláusula de isenção hospitalar.*** **[Alt. 92]**

~~d) As modalidades de preparação e utilização de medicamentos de terapia avançada ao abrigo da isenção hospitalar a título esporádico.~~ **[Alt. 93]**

Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.

***Até... [24 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão adota atos delegados em conformidade com o artigo 215.º para complementar a presente diretiva, determinando:***

***a) Os pormenores do pedido de aprovação da isenção hospitalar a que se refere o n.º 1, segundo parágrafo, incluindo elementos de prova relativos à qualidade, à segurança e à eficácia dos medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo da isenção hospitalar para a aprovação e as alterações subsequentes;***

***b) As modalidades de aplicação harmonizada da preparação e utilização de medicamentos de terapia avançada ao abrigo da isenção hospitalar a título esporádico.*** **[Alt. 94]**

([42]) Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 324 de 10.12.2007, p. 1).

8. A Agência deve apresentar à Comissão um relatório sobre a experiência adquirida com as aprovações de isenções hospitalares, com base nos contributos dos Estados-Membros e nos dados referidos no n.º 4. O ***relatório deve ser tornado público. O*** primeiro relatório deve ser apresentado três anos após ***...*** [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] e, posteriormente, de cinco em cinco anos. **[Alt. 95]**

***8-A. Em derrogação do n.º 1, os Estados-Membros podem autorizar o intercâmbio transfronteiriço de medicamentos de terapia avançada preparados ao abrigo de uma isenção hospitalar em casos justificados de necessidade médica e na ausência de outras soluções para o doente em causa. Será designado um segundo médico e um farmacêutico hospitalar no Estado-Membro recetor para assumir a responsabilidade profissional exclusiva pela utilização e recolha de dados de acompanhamento do medicamento de terapia avançada. As informações sobre o intercâmbio transfronteiriço devem ser apresentadas às autoridades competentes de ambos os Estados-Membros e partilhadas no repositório público a que se refere o n.º 6 pela autoridade competente do Estado-Membro de origem do medicamento de terapia avançada.*** **[Alt. 96]**

*Artigo 3.º*

Exceções em determinadas circunstâncias

1. Um Estado-Membro pode, a fim de responder a necessidades especiais, excluir das disposições da presente diretiva os medicamentos fornecidos para satisfazer um pedido de boa-fé não solicitado, elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados a um doente determinado sob a sua responsabilidade pessoal direta***, ou elaborados de acordo com as especificações de uma autoridade competente***. No entanto, nesse caso, os Estados--Membros devem incentivar ***e estabelecer canais para*** os profissionais de saúde e os doentes a comunicarem dados sobre a segurança da utilização desses produtos à autoridade competente do Estado-Membro, em conformidade com o artigo 97.º. **[Alt. 97]**

No caso dos medicamentos alergénicos fornecidos em conformidade com o presente número, as autoridades competentes do Estado-Membro podem solicitar a apresentação das informações pertinentes em conformidade com o anexo II.

2. Nos termos do artigo 30.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], os Estados-Membros podem autorizar temporariamente a utilização e distribuição de um medicamento não autorizado em resposta a uma suspeita ou confirmação da dispersão de agentes patogénicos, toxinas, substâncias químicas ou de radiação nuclear suscetíveis de causar efeitos nocivos.

3. Os Estados-Membros devem assegurar que os titulares de autorizações de introdução no mercado, os fabricantes e os profissionais de saúde não fiquem sujeitos a responsabilidade civil e administrativa por quaisquer consequências resultantes da utilização de um medicamento que não respeite as indicações terapêuticas autorizadas ou da utilização de um medicamento não autorizado, quando tal utilização seja recomendada ou exigida por uma autoridade competente em resposta à suspeita ou à confirmação da dispersão de agentes patogénicos, toxinas, substâncias químicas ou radiação nuclear suscetíveis de causar efeitos nocivos. Estas disposições aplicam-se quer tenha sido, ou não, concedida uma autorização de introdução no mercado nacional ou centralizada.

4. A responsabilidade decorrente dos produtos defeituosos, tal como prevista na [Diretiva 85/374/CEE do Conselho ([43]) – OP: substituir a referência por um novo instrumento COM(2022)0495 quando adotado], não é afetada pelo n.º 3.

*Artigo 4.º*

Definições

1. Para efeitos da presente diretiva, entende-se por:

1) «Medicamento veterinário», qualquer substância ou associação de substâncias que satisfaça, pelo menos, uma das seguintes condições:

   a) Qualquer substância ou associação de substâncias que seja apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças em seres humanos; ou

([43]) Diretiva 85/374/CEE do Conselho, de 25 de julho de 1985, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros em matéria de responsabilidade decorrente dos produtos defeituosos (JO L 210 de 7.8.1985, p. 29).

b) Qualquer substância ou associação de substâncias que possa ser utilizada ou administrada em seres humanos com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ao exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, ou a estabelecer um diagnóstico médico;

2) «Substância», qualquer matéria, seja qual for a sua origem, podendo esta ser:

a) De origem humana, p. ex., tecidos e células, sangue humano, secreções humanas e produtos derivados de sangue humano;

b) De origem animal, p. ex., animais inteiros, órgãos de animais e respetivas partes, tecidos e células animais, secreções animais, toxinas, extratos, sangue animal e produtos derivados de sangue animal;

c) De origem vegetal, p. ex., plantas, incluindo algas, partes de plantas, secreções e exsudados vegetais, extratos;

d) De origem química, p. ex., elementos, matérias químicas naturais e produtos químicos de transformação e de síntese;

e) Microrganismos, p. ex., bactérias, vírus e protozoários;

f) Fungos, incluindo microfungos (leveduras);

3) «Substância ativa», qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser utilizada no fabrico de um medicamento e que, quando utilizada na sua produção, se torna um princípio ativo desse medicamento, destinado a exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico;

4) «Matéria-prima», qualquer matéria a partir da qual é fabricada ou extraída uma substância ativa;

5) «Excipiente», qualquer componente de um medicamento que não a substância ativa;

6) «Excipiente funcional», um excipiente que contribui para ou melhora o desempenho de um medicamento ou executa uma ação acessória à da substância ativa, mas que não tem, por si só, uma contribuição terapêutica;

7) «Medicamento de terapia avançada», um medicamento veterinário na aceção do artigo 2.º, ponto 1, alínea a), do Regulamento (CE) 1394/2007;

8) «Produto alergénio», qualquer medicamento destinado a identificar ou induzir uma alteração adquirida específica na resposta imunológica a um alergénio;

9) «Autoridades competentes», a Agência e as autoridades competentes dos Estados-Membros;

10) «Agência», a Agência Europeia de Medicamentos;

11) «Não clínico», um estudo ou um ensaio *in vitro**, ex vivo***, *in silico* ou i*n chemico*, ou um ensaio *in vivo* não humano relacionado com a investigação da segurança e eficácia de um medicamento. Estes ensaios podem incluir ensaios simples e complexos baseados em células humanas, sistemas microfisiológicos, incluindo ~~órgão-em-chip, modelização computorizada~~***órgão em chip, simulação e outros métodos*** **in silico**, outros métodos de ensaio baseados em biologias não humanas ou humanas***, designadamente modelos de ovos aquáticos*** e testes com base em animais ***e em espécies invertebradas***; **[Alt. 98]**

12) «Medicamento de referência», um medicamento que é ou foi autorizado na União nos termos do artigo 5.º, em conformidade com o disposto no artigo 6.º;

13) «Medicamento genérico», um medicamento que possui a mesma composição qualitativa e quantitativa em termos de substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência;

14) «Medicamento biológico», um medicamento cuja substância ativa é produzida por ou extraída de uma fonte biológica e que, devido à sua complexidade, à sua caracterização e à determinação da sua qualidade, pode requerer a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, juntamente com a sua estratégia de controlo;

15) «Carta de acesso», um documento original, assinado pelo proprietário dos dados ou pelo seu representante, em que se declara que os dados podem ser utilizados, em benefício de terceiros, pelas autoridades competentes ou pela Comissão, para efeito da presente diretiva;

16) «Medicamento combinado em dose fixa», um medicamento composto por uma combinação de substâncias ativas destinado a ser colocado no mercado como uma forma farmacêutica única;

17) «Embalagem multimedicamento», uma embalagem que contém mais do que um medicamento sob um único nome de fantasia e se destina a ser utilizada num tratamento médico em que os medicamentos individuais contidos na embalagem se destinam a fins médicos administrados em simultâneo ou sequencialmente;

18) «Medicamento radiofarmacêutico», qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionuclídeos (isótopos radioativos) destinados a uso médico;

19) «Gerador de radionuclídeos», qualquer sistema que contenha um radionuclídeo progenitor específico a partir do qual se produz um radionuclídeo de filiação obtido por eluição ou por outro método e utilizado num medicamento radiofarmacêutico;

20) «Kit», qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionuclídeos no medicamento radiofarmacêutico final, normalmente antes da sua administração;

21) «Precursor de radionuclídeos», qualquer outro radionuclídeo produzido para a rotulagem radioativa de uma outra substância antes da sua administração;

22) «Antimicrobiano», qualquer medicamento com uma ação direta nos microrganismos, utilizada no tratamento ou na prevenção de infeções ou de doenças infecciosas, incluindo os antibióticos, os antivíricos **e*,*** os antifúngicos ***e os antiprotozoários***; **[Alt. 99]**

23) «Combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico», combinação de um medicamento com um dispositivo médico, na aceção do Regulamento (UE) 2017/745, em que:

a) Os dois constituem um produto integrado e a ação do medicamento é principal e não acessória à do dispositivo médico; ou

b) O medicamento se destina a ser administrado pelo dispositivo médico e os dois são colocados no mercado de maneira a formar um único produto integral destinado exclusivamente a ser utilizado na combinação em causa e em que o dispositivo médico não é reutilizável;

24) «Medicamentos combinados de terapia avançada», medicamentos na aceção do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, inclusivamente quando um medicamento de terapia genética faz parte do medicamento combinado de terapia avançada;

25) «Medicamento em uso exclusivo com um dispositivo médico», um medicamento apresentado numa embalagem com um dispositivo médico ou destinado a ser utilizado com um dispositivo médico específico na aceção do Regulamento (UE) 2017/745, e referenciado no resumo das características do medicamento;

26) «Combinação de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico», uma combinação de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico (na aceção do Regulamento (UE) 2017/745 ***e do Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho*** ([44])**)** e em que ambos se destinem a utilização na combinação em causa, em conformidade com o resumo das características do medicamento; **[Alt. 100]**

27) «Medicamento imunológico»:

a) Qualquer vacina ou produto alergénio; ou

b) Qualquer medicamento constituído por toxinas ou soros utilizados para produzir imunidade passiva ou para diagnosticar o estado de imunidade;

28) «Vacina», qualquer medicamento destinado a provocar uma resposta imunitária para fins de prevenção, incluindo profilaxia pós-exposição, e para o tratamento de doenças causadas por um agente infeccioso;

29) «Medicamento de terapia genética», um medicamento~~, exceto vacinas contra doenças infecciosas, que contém ou é constituído por:~~ ***de tipo 1 ou de tipo 2;***

~~a) Uma substância ou uma combinação de substâncias destinadas a editar o genoma do hospedeiro de forma específica para a sequência ou que contenha ou seja constituída por células sujeitas a essas modificações; ou~~

~~b) Um ácido nucleico recombinante ou sintético utilizado ou administrado em seres humanos com vista a regular, substituir ou acrescentar uma sequência genética que medie o seu efeito por transcrição ou tradução dos materiais genéticos transferidos ou que contenha ou seja constituída por células sujeitas a essas modificações;~~ **[Alt. 101]**

([44]) ***Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico* in vitro *e que revoga a Diretiva 98/79/CE e a Decisão 2010/227/UE da Comissão (JO L 117 de 5.5.2017, p. 176).***

***29-A) Uma substância ou uma combinação de substâncias destinadas a editar o genoma do hospedeiro de forma específica para a sequência ou que contenha ou seja constituída por células sujeitas a essas modificações;*** **[Alt. 102]**

***29-B) «Medicamento de terapia genética de tipo 2», um medicamente, exceto vacinas contra doenças infecciosas, que contém ou consiste num ácido nucleico recombinante ou sintético utilizado ou administrado em seres humanos com vista a regular, substituir ou acrescentar uma sequência genética que medie o seu efeito por transcrição ou tradução dos materiais genéticos transferidos ou que contenha ou seja constituída por células sujeitas a essas modificações;*** **[Alt. 103]**

30) «Medicamento de terapia com células somáticas», um medicamento biológico com as seguintes características:

a) Contém ou é constituído por células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;

b) É apresentado como tendo propriedades que permitem o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença, ou é usado ou administrado no ser humano tendo em vista esse fim, através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos.

Para efeitos da alínea a), não são consideradas como manipulações substanciais as manipulações constantes do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1394/2007;

***30-A) «Tecnologia de plataforma», uma tecnologia ou conjunto de tecnologias que sejam abrangentes, bem caracterizadas, reprodutíveis e utilizadas para apoiar o processo de fabrico, o controlo da qualidade ou o ensaio de medicamentos ou dos seus componentes, que dependem de conhecimentos anteriores e que são estabelecidas de acordo com os mesmos princípios científicos subjacentes;*** **[Alt. 104]**

***30-B) «Dossiê principal da tecnologia de plataforma», um documento, elaborado pelo proprietário da tecnologia de plataforma, que contém dados de uma tecnologia de plataforma cujos princípios científicos subjacentes, ao abrigo dos quais a tecnologia de plataforma está estabelecida, estão sujeitos a uma certeza científica razoável quanto à sua imutabilidade em vários medicamentos, que se aplica independentemente dos componentes adicionados à plataforma para um medicamento;*** **[Alt. 105]**

31) «Medicamento derivado de SoHO que não seja MTA», qualquer medicamento que contenha, seja constituído por ou derive de uma substância de origem humana (SoHO), tal como definido no Regulamento [Regulamento SoHO], com exceção dos tecidos e células, que seja de consistência normalizada e preparado segundo:

a) Um método que envolve um processo industrial que inclui a combinação de dádivas***, para fins que vão além do tratamento de substâncias de origem humana para concentrados ou inativação de agentes patogénicos***; ou **[Alt. 106]**

b) Um processo que extrai um princípio ativo da substância de origem humana ou transforma a substância de origem humana alterando as suas propriedades intrínsecas;

32) «Plano de gestão dos riscos», uma descrição detalhada do sistema de gestão de riscos;

33) «Avaliação dos riscos ambientais», a avaliação dos riscos para o ambiente, ou dos riscos para a saúde pública, decorrentes da libertação do medicamento para o ambiente após a respetiva ***produção,*** utilização e eliminação, e a identificação de medidas de prevenção, limitação e redução dos riscos. No caso dos medicamentos com um modo de ação antimicrobiano, a ARA inclui também uma avaliação do risco de seleção da resistência aos antimicrobianos no ambiente devido ao fabrico, utilização e eliminação desse medicamento; **[Alt. 107]**

34) «Resistência aos antimicrobianos», a capacidade de um microrganismo sobreviver ou crescer na presença de uma concentração de um agente antimicrobiano, a qual é geralmente ***ou foi anteriormente*** suficiente para inibir ou matar esse microrganismo; **[Alt. 108]**

35) «Riscos associados ao uso do medicamento», qualquer risco:

a) Relacionado com a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento no que se refere à saúde dos doentes ou à saúde pública;

b) De efeitos indesejáveis do medicamento no ambiente;

c) De efeitos indesejáveis na saúde pública decorrentes da libertação do medicamento no ambiente, incluindo resistência aos antimicrobianos;

36) «Dossiê principal da substância ativa», um documento que contém uma descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo da qualidade durante o fabrico e da validação do processo, elaborado num documento separado pelo fabricante da substância ativa;

37) «Plano de investigação pediátrica», um programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população pediátrica;

38) «População pediátrica», os indivíduos com idade compreendida entre o nascimento e os 18 anos;

39) «Receita médica», qualquer receita de medicamentos prescrita por um profissional habilitado para esse efeito;

40) «Abuso de medicamentos», a utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas;

41) «Relação benefício-risco», uma avaliação dos efeitos terapêuticos positivos do medicamento em relação ao risco definido no ponto 35, alínea a);

42) «Representante do titular da autorização de introdução no mercado», a pessoa, normalmente denominada como representante local, designada pelo titular da autorização de introdução no mercado para o representar no Estado-Membro em causa;

43) «Folheto informativo», as informações destinadas ao utilizador que acompanham o medicamento;

44) «Embalagem exterior», a embalagem em que o acondicionamento primário é colocado;

45) «Acondicionamento primário», o recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto direto com o medicamento;

46) «Rotulagem», a informação constante do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário;

47) «Nome do medicamento», o nome, que pode ser quer um nome de fantasia que não possa confundir-se com a denominação comum, ou uma denominação comum ou científica acompanhada de uma marca ou do nome do titular da autorização de introdução no mercado;

48) «Nome comum», a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial da Saúde para uma substância;

49) «Dosagem do medicamento», o teor de substâncias ativas num medicamento, expresso quantitativamente por unidade de dose, por unidade de volume ou por unidade de peso, consoante a forma farmacêutica;

50) «Medicamento falsificado», qualquer medicamento com uma falsa apresentação:

a) Da sua identidade, incluindo a sua embalagem, rotulagem, nome ou composição no que respeita a qualquer dos seus componentes, incluindo os excipientes, e a dosagem desses componentes;

b) Da sua origem, incluindo o seu fabricante, país de fabrico, país de origem ou o titular da autorização de introdução no mercado; ou

c) Do seu historial, incluindo os registos e documentos relativos aos canais de distribuição utilizados.

Esta definição não inclui defeitos de qualidade não intencionais e é aplicável sem prejuízo das infrações aos direitos de propriedade intelectual;

51) «Emergência de saúde pública», uma emergência de saúde pública reconhecida a nível da União pela Comissão nos termos do artigo 23.º, n.º 1, do Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho ([45]);

52) «Entidade que não exerce uma atividade económica», qualquer pessoa singular ou coletiva que não exerça uma atividade económica e que:

a) Não seja uma empresa ou controlada por uma empresa; e

b) Não tenha celebrado qualquer acordo com qualquer empresa em matéria de patrocínio ou participação no desenvolvimento do medicamento;

53) «Micro, pequenas e médias empresas», as micro, pequenas e médias empresas, tal como definidas no artigo 2.º da Recomendação 2003/361/CE da Comissão ([46]);

([45]) Regulamento (UE) 2022/2371 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de novembro de 2022, relativo às ameaças transfronteiriças graves para a saúde e que revoga a Decisão n.º 1082/2013/UE (JO L 314 de 6.12.2022, p. 26).

([46]) Recomendação da Comissão, de 6 de maio de 2003, relativa à definição de micro, pequenas e médias empresas (JO L 124 de 20.5.2003, p. 36).

54) «Alteração» ou «alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado», qualquer alteração:

a) Ao conteúdo das informações e documentos referidos no artigo 6.º, n.º 2, nos artigos 9.º a 14.º, no artigo 62.º, no anexo I e no anexo II da presente diretiva e no artigo 6.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]; ou

b) Aos termos da decisão que concede a autorização de introdução no mercado de um medicamento, incluindo o resumo das características do medicamento e todas as condições, obrigações ou restrições que afetem a autorização de introdução no mercado, ou às alterações da rotulagem ou do folheto informativo relacionadas com as alterações do resumo das características do medicamento;

55) «Estudo de segurança pós-autorização», um estudo sobre um medicamento autorizado destinado a identificar, caracterizar ou quantificar um risco de segurança, a confirmar o perfil de segurança do medicamento ou a medir a eficácia das medidas de gestão dos riscos;

56) «Sistema de farmacovigilância», um sistema utilizado pelo titular de uma autorização de introdução no mercado e pelos Estados-Membros a fim de cumprir as tarefas e as responsabilidades constantes do capítulo IX e concebido para monitorizar a segurança dos medicamentos autorizados e detetar qualquer alteração na respetiva relação benefício-risco;

57) «Dossiê principal do sistema de farmacovigilância», uma descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância utilizado pelo titular da autorização de introdução no mercado no que diz respeito a um ou vários medicamentos autorizados;

58) «Sistema de gestão dos riscos», um conjunto de atividades e medidas de farmacovigilância destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados com um medicamento, incluindo a avaliação da eficácia dessas atividades e medidas;

59) «Reação adversa», uma reação nociva e não intencional a um medicamento;

60) «Reação adversa grave», uma reação adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa ou envolva uma anomalia congénita;

61) «Reação adversa inesperada», uma reação adversa cuja natureza, gravidade ou consequências não sejam compatíveis com os dados constantes do resumo das características do medicamento;

62) «~~Medicamento~~***Produto*** homeopático», medicamento obtido a partir de matérias-primas homeopáticas, em conformidade com um processo de fabrico homeopático descrito na Farmacopeia Europeia ou, na falta de tal descrição, nas farmacopeias atualmente utilizadas de modo oficial nos Estados-Membros; **[Alt. 109]**

63) «Medicamento tradicional à base de plantas», um medicamento à base de plantas que observe as condições do artigo 134.º, n.º 1;

64) «Medicamento à base de plantas», qualquer medicamento que tenha exclusivamente como princípios ativos uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;

65) «Substâncias derivadas de plantas», todas as plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, geralmente secos ou frescos; são igualmente considerados substâncias derivadas de plantas, alguns exsudados que não foram não sujeitos a um tratamento específico. As substâncias derivadas de plantas são definidas de forma exata através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, de acordo com o sistema binomial (género, espécie, variedade e autor);

66) «Preparações derivadas de plantas», preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como extração, destilação, expressão, fracionamento, purificação, concentração ou fermentação, incluindo substâncias derivadas de plantas cominuídas ou em pó, as tinturas, os extratos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados;

67) «Medicamento tradicional à base de plantas correspondente», um medicamento tradicional à base de plantas com as mesmas substâncias ativas, independentemente dos excipientes utilizados, uma finalidade pretendida igual ou idêntica, uma dosagem e posologia equivalentes e uma via de administração igual ou idêntica à do medicamento tradicional à base de plantas a que o pedido se refere;

68) «Distribuição por grosso de medicamentos», todas as atividades que consistam no abastecimento, posse, fornecimento ou exportação de medicamentos, a título oneroso ou gratuito, excluindo o fornecimento de medicamentos ao público. Essas atividades são efetuadas com fabricantes ou com os seus depositários, importadores, outros grossistas ou com os farmacêuticos ou pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro interessado;

69) «Intermediação de medicamentos», todas as atividades ligadas à venda ou compra de medicamentos, com exceção da distribuição por grosso, que não incluam a manipulação física e que consistam na negociação, independentemente e por conta de outra pessoa singular ou coletiva;

70) «Obrigação de serviço público», ~~garantir~~***assegurar*** permanentemente uma variedade de medicamentos aptos a responder às necessidades de um território geograficamente determinado e assegurar o fornecimento de encomendas em todo o território em prazos muito curtos. **[Alt. 110]**

2. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para alterar as definições constantes do n.º 1, pontos 2 a 6, ponto 8, ponto 14 ~~e~~**,** pontos 16 a ~~31~~***28 e ponto 30***, em função do progresso técnico e científico e tendo em conta as definições acordadas a nível internacional e da União sem alargar o âmbito das definições. **[Alt. 111]**

## Capítulo II

## Requisitos aplicáveis aos pedidos de autorizações de introdução no mercado nacionais e centralizadas

### Secção 1

### Disposições Gerais

#### *Artigo 5.º*

#### Autorizações de introdução no mercado

1. Um medicamento só pode ser introduzido no mercado de um Estado-Membro se as autoridades competentes desse Estado-Membro tiverem concedido uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o capítulo III («autorização nacional de introdução no mercado») ou se tiver sido concedida uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] («autorização de introdução do mercado por procedimento centralizado»).

2. Quando tiver sido concedida uma autorização inicial de introdução no mercado em conformidade com o n.º 1, qualquer evolução relativa ao medicamento abrangido pela autorização, nomeadamente uma indicação terapêutica adicional, dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração, apresentações, bem como quaisquer alterações da autorização de introdução no mercado, deve também beneficiar de uma autorização nos termos do n.º 1 ou ser incluída na autorização inicial de introdução no mercado. Considera-se que todas estas autorizações de introdução no mercado pertencem à mesma autorização global de introdução no mercado, nomeadamente para efeitos dos pedidos de autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 9.º a 12.º, inclusive no que diz respeito ao termo do período de proteção regulamentar dos dados aplicável aos pedidos que utilizem um medicamento de referência.

#### *Artigo 6.º*

#### Requisitos gerais aplicáveis aos pedidos de autorização de introdução no mercado

1. Para obter uma autorização de introdução no mercado, deve ser apresentado à autoridade competente em causa um pedido eletrónico de autorização de introdução no mercado num formato comum. A Agência deve disponibilizar esse formato após consulta dos Estados-Membros.

2. O pedido de autorização de introdução no mercado deve incluir as informações e a documentação enumeradas no anexo I, apresentadas em conformidade com o anexo II.

***2-A. Pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado a um medicamento com base num dossiê principal da substância ativa, num dossiê principal suplementar da qualidade ou num dossiê principal da tecnologia de plataforma, caso esse dossiê exista e seja referido no pedido.*** **[Alt. 112]**

3. Os documentos e as informações relativos aos resultados dos ensaios farmacêuticos e não clínicos e dos estudos clínicos referidos no anexo I devem ser acompanhados de resumos pormenorizados em conformidade com o artigo 7.º e de dados de apoio em bruto.

4. O sistema de gestão dos riscos referido no anexo I deve ser proporcional aos riscos identificados e aos riscos potenciais do medicamento ***para a saúde humana ou para o ambiente***, e à necessidade de dados de segurança pós-autorização. **[Alt. 113]**

5. O pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento não autorizado na União à data de entrada em vigor da presente diretiva e de novas indicações terapêuticas, incluindo indicações pediátricas, novas formas farmacêuticas, novas dosagens e novas vias de administração de medicamentos autorizados que estejam protegidos por um certificado complementar de proteção nos termos do [Regulamento (CE) n.º 469/2009 – OP: substituir a referência pelo novo instrumento, quando adotado] ou por uma patente que confira direito à obtenção de um certificado complementar de proteção, deve incluir um dos seguintes elementos:

a) Os resultados de todos os estudos realizados e os pormenores de toda a informação recolhida em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado;

b) Uma decisão da Agência concedendo uma isenção relativa a um medicamento específico nos termos do artigo 75.º, n.º 1, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto];

c) Uma decisão da Agência concedendo uma isenção por classe nos termos do artigo 75.º, n.º 2, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto];

d) Uma decisão da Agência concedendo um diferimento nos termos do artigo 81.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto];

e) Uma decisão da Agência, tomada em consulta com a Comissão nos termos do artigo 83.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], de derrogar temporariamente do disposto nas alíneas a) a d) acima em caso de emergências sanitárias.

Os documentos apresentados nos termos das alíneas a) a d) abrangerão, cumulativamente, todos os subgrupos da população pediátrica.

***Na ausência de um plano de investigação pediátrica nos termos do primeiro parágrafo, alínea a), ou se, a este respeito, não tiver sido realizado um estudo comparativo, deve ser apresentada uma justificação e, se for caso disso, devem também ser obtidas provas de estudos de longo prazo pós-comercialização.*** **[Alt. 114]**

6. O disposto no n.º 5 não é aplicável aos medicamentos autorizados nos termos dos artigos 9.º, 11.º, 13.º e 125.º a 141.º nem aos medicamentos autorizados nos termos dos artigos 10.º e 12.º que não estejam protegidos por um certificado complementar de proteção nos termos do [Regulamento (CE) n.º 469/2009 – OP: substituir a referência pelo novo instrumento, quando adotado] ou por uma patente que confira direito à obtenção de um certificado complementar de proteção.

7. O requerente da autorização de introdução no mercado deve demonstrar que o princípio da substituição, redução e refinamento dos ensaios em animais para fins científicos foi aplicado em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE no que diz respeito a qualquer estudo com animais realizado em apoio do pedido.

O requerente da autorização de introdução no mercado não deve realizar ensaios em animais caso estejam disponíveis métodos cientificamente satisfatórios de ensaio sem recurso a animais. ***Se não estiverem disponíveis métodos cientificamente satisfatórios de ensaio sem recurso a animais, os requerentes que utilizam ensaios em animais devem assegurar que o princípio da substituição, redução e refinamento dos ensaios em animais para fins científicos foi aplicado em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE no que diz respeito a qualquer estudo com animais realizado em apoio do pedido.*** **[Alt. 115]**

*Artigo 7.º*

Verificação por peritos

1. O requerente da autorização de introdução no mercado deve assegurar que os resumos pormenorizados a que se refere o artigo 6.º, n.º 3, foram elaborados e assinados por peritos com as qualificações técnicas ou profissionais necessárias antes de serem apresentados às autoridades competentes. As qualificações técnicas ou profissionais dos peritos devem ser descritas num breve curriculum vitae.

2. Os peritos referidos no n.º 1 devem justificar o eventual recurso à bibliografia científica mencionada no artigo 13.º em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo II.

*Artigo 8.º*

Medicamentos fabricados fora da União

Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas necessárias para que:

a) As autoridades competentes dos Estados-Membros verifiquem que os fabricantes e os importadores de medicamentos provenientes de países terceiros estão em condições de realizar o fabrico de acordo com as indicações fornecidas nos termos do anexo I, ou de efetuar os controlos segundo os métodos descritos nas informações que acompanham o pedido, em conformidade com o anexo I;

b) As autoridades competentes dos Estados-Membros possam autorizar os fabricantes e os importadores de medicamentos provenientes de países terceiros, em casos justificados, a mandar realizar por terceiros certas fases do fabrico e/ou certos controlos previstos na alínea a); neste caso, as verificações pelas autoridades competentes dos Estados-Membros efetuam-se igualmente no estabelecimento designado.

Secção 2

Requisitos específicos aplicáveis aos pedidos abreviados de autorização de introdução no mercado

*Artigo 9.º*

Pedidos relativos a medicamentos genéricos

1. Em derrogação do artigo 6.º, n.º 2, o requerente de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento genérico não deve ser obrigado a fornecer às autoridades competentes os resultados dos ensaios não clínicos e dos estudos clínicos se for demonstrada a equivalência do medicamento genérico com o medicamento de referência.

2. Para efeitos de demonstração da equivalência referida no n.º 1, o requerente deve apresentar às autoridades competentes estudos de equivalência, ou uma justificação das razões pelas quais esses estudos não foram realizados, e demonstrar que o medicamento genérico satisfaz os critérios pertinentes estabelecidos nas orientações pormenorizadas adequadas.

3. O n.º 1 é igualmente aplicável quando o medicamento de referência não tiver sido autorizado no Estado-Membro em que tenha sido apresentado o pedido relativo ao medicamento genérico. Neste caso, o requerente deve indicar no pedido o nome do Estado-Membro em que o medicamento de referência está ou foi autorizado. A pedido da autoridade competente do Estado-Membro em que o pedido tiver sido apresentado, a autoridade competente do outro Estado-Membro deve transmitir, no prazo de um mês, a confirmação de que o medicamento de referência está ou foi autorizado, bem como a composição completa do medicamento de referência e, se necessário, qualquer outra documentação relevante.

As várias formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como sendo a mesma forma farmacêutica.

4. Os diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância ativa são considerados como sendo a mesma substância ativa, a menos que difiram significativamente em propriedades relacionadas com segurança ou eficácia. Nestes casos, o requerente deve apresentar informações adicionais para demonstrar que os vários sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância ativa não diferem significativamente no que diz respeito a essas propriedades.

5. Caso se verifique uma diferença significativa nas propriedades, tal como referido no n.º 4, o requerente deve apresentar informações adicionais para provar a segurança ou eficácia dos diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados da substância ativa autorizada do medicamento de referência num pedido nos termos do artigo 10.º.

*Artigo 10.º*

Pedidos relativos a medicamentos híbridos

Nos casos em que o medicamento não esteja abrangido pela definição de medicamento genérico ou tenha alterações em termos de dosagem, forma farmacêutica, via de administração ou indicações terapêuticas em comparação com o medicamento de referência, os resultados dos ensaios não clínicos ou estudos clínicos adequados devem ser apresentados às autoridades competentes, na medida em que sejam necessários para estabelecer uma ponte científica com os dados utilizados na autorização de introdução no mercado do medicamento de referência e para demonstrar o perfil de segurança e de eficácia do medicamento híbrido. ***A Agência adota orientações relativas aos ensaios e estudos clínicos adequados para a autorização de introdução no mercado de medicamentos híbridos.*** **[Alt. 116]**

*Artigo 11.º*

Pedidos relativos a medicamentos biossimilares

No caso de um medicamento biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência («medicamento biossimilar»), os resultados dos ensaios e estudos de comparabilidade adequados devem ser apresentados às autoridades competentes. A natureza e a quantidade dos dados adicionais a fornecer devem corresponder aos critérios pertinentes do anexo II e às orientações circunstanciadas conexas. Não devem ser apresentados os resultados de outros ensaios e estudos constantes do processo do medicamento de referência.

*Artigo 12.º*

Pedidos relativos a medicamentos bio-híbridos

Nos casos em que um medicamento biossimilar tenha alterações em termos de dosagem, forma farmacêutica, via de administração ou indicações terapêuticas em comparação com o medicamento biológico de referência («bio-híbrido»), os resultados dos ensaios não clínicos ou estudos clínicos adequados devem ser apresentados às autoridades competentes, na medida em que sejam necessários para estabelecer uma ponte científica com os dados utilizados na autorização de introdução no mercado do medicamento biológico de referência e para demonstrar o perfil de segurança e de eficácia do medicamento biossimilar. ***A Agência adota orientações relativas aos ensaios e estudos clínicos adequados para a autorização de introdução no mercado de medicamentos bio-híbridos.*** **[Alt. 117]**

*Artigo 13.º*

Pedidos com base em dados bibliográficos

Nos casos em que não está ou não foi autorizado um medicamento de referência para a substância ativa do medicamento em causa, o requerente não é obrigado, em derrogação do artigo 6.º, n.º 2, a fornecer os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos se puder demonstrar que as substâncias ativas do medicamento têm tido um uso médico bem estabelecido na União para a mesma utilização terapêutica e via de administração desde há, pelo menos, dez anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável nos termos das condições previstas no anexo II. Nesse caso, os resultados dos ensaios são substituídos por dados bibliográficos adequados sob a forma de literatura científica. ***Deve ser apresentada uma justificação relativa à relevância dessa literatura para o medicamento.*** **[Alt. 118]**

*Artigo 14.º*

Pedidos com base num consentimento informado

Após a concessão de uma autorização de introdução no mercado, o titular da autorização de introdução no mercado pode, por carta de acesso, consentir que a documentação referida no artigo 6.º, n.º 2, seja utilizada para o exame de pedidos subsequentes, relativos a medicamentos que tenham a mesma composição qualitativa e quantitativa em termos de substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica.

Secção 3

Requisitos específicos aplicáveis a pedidos relativos a determinadas categorias de medicamentos

*Artigo 15.º*

Medicamento combinado em dose fixa, ~~tecnologias de~~***autorização de introdução no mercado de uma*** plataforma e embalagem multimedicamento **[Alt. 119]**

1. Sempre que tal se justifique para fins terapêuticos, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado para um medicamento combinado em dose fixa.

2. Sempre que tal se justifique para fins terapêuticos, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado~~, em circunstâncias excecionais,~~ para um medicamento composto por um componente fixo e um componente variável predefinido a fim de, se for caso disso, visar diferentes variantes de um agente infeccioso ou, se necessário, adaptar o medicamento às características de um doente individual ou de um grupo de doentes («~~tecnologia de~~***autorização de introdução no mercado de uma*** plataforma»). **[Alt. 120]**

Um requerente que tencione apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado desse medicamento deve procurar obter previamente o acordo da autoridade competente em causa relativo à apresentação desse pedido.

3. Sempre que tal se justifique por razões de saúde pública e se as substâncias ativas não puderem ser combinadas com um medicamento de dose fixa, pode ser concedida, em circunstâncias excecionais, uma autorização de introdução no mercado a uma embalagem multimedicamento.

Um requerente que tencione apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado desse medicamento deve procurar obter previamente o acordo da autoridade competente em causa relativo à apresentação desse pedido.

*Artigo 16.º*

Medicamentos radiofarmacêuticos

1. Deve ser exigida uma autorização de introdução no mercado para os geradores de radionuclídeos, kits ***para preparações radiofarmacêuticas («kits»)*** e precursores de radionuclídeos, a menos que sejam utilizados como matéria-prima, substância ativa ou produto intermédio de medicamentos radiofarmacêuticos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 5.º, n.º 1. **[Alt. 121]**

2. Não é exigida uma autorização de introdução no mercado para os medicamentos radiofarmacêuticos preparados no momento da utilização por uma pessoa ou um estabelecimento autorizados, segundo a legislação nacional, a utilizar tais medicamentos radiofarmacêuticos num estabelecimento de saúde aprovado, exclusivamente a partir de geradores de radionuclídeos, de kits ou de precursores de radionuclídeos autorizados, em conformidade com as instruções do fabricante.

*Artigo 17.º*

Antimicrobianos

1. Se o pedido de autorização de introdução no mercado disser respeito a um antimicrobiano, o pedido deve conter, para além das informações referidas no artigo 6.º, os seguintes elementos:

a) Um plano ***de acesso e*** de gestão dos antimicrobianos, tal como referido no anexo I; **[Alt. 122]**

b) Uma descrição dos requisitos especiais de informação previstos no artigo 69.º e enumerados no anexo I.

***1-A. A autoridade competente do Estado-Membro deve, após a concessão de uma autorização de introdução no mercado, disponibilizar ao público os documentos referidos no n.º 1.*** **[Alt. 123]**

2. A autoridade competente ~~pode~~***deve analisar as informações apresentadas nos termos do n.º 1, alínea b). A autoridade competente deve*** impor obrigações ao titular da autorização de introdução no mercado se considerar que as medidas de redução dos riscos contidas no plano de ***acesso e de*** gestão dos antimicrobianos não são satisfatórias. **[Alt. 124]**

3. ***O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar, sempre que possível, que o antimicrobiano possa ser dispensado por unidade em número equivalente às quantidades correspondentes à duração do tratamento. Se um antimicrobiano não puder ser dispensado por unidade,*** o titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que o tamanho da embalagem do antimicrobiano corresponde à posologia habitual e à duração do tratamento. **[Alt. 125]**

*Artigo 18.º*

Combinações integrais de medicamentos e dispositivos médicos

1. No que diz respeito às combinações integrais de um medicamento com um dispositivo médico, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar dados que estabeleçam a utilização segura e eficaz da combinação integral do medicamento e do dispositivo médico.

No âmbito da avaliação, em conformidade com o artigo 29.º, da combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico, as autoridades competentes devem avaliar a relação benefício-risco da combinação integral de um medicamento e de um dispositivo médico, tendo em conta a adequação da utilização do medicamento em conjunto com o dispositivo médico***, caso seja pertinente em especial para doentes pediátricos, incluindo aspetos como a conservação, a montagem, a limpeza e a técnica necessária para a aplicação ou a ingestão***. **[Alt. 126]**

2. Os requisitos gerais de segurança e desempenho descritos no anexo I do Regulamento (UE) 2017/745 aplicam-se no que diz respeito à segurança e ao desempenho do dispositivo médico que faz parte da combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico.

3. O pedido de autorização de introdução no mercado de uma combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico deve incluir a documentação comprovativa da conformidade da parte do dispositivo médico com os requisitos gerais de segurança e desempenho referidos no n.º 2, em conformidade com o anexo II, incluindo, se for caso disso, o relatório de avaliação da conformidade elaborado por um organismo notificado.

4. Na sua avaliação da combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico em causa, as autoridades competentes devem reconhecer os resultados da avaliação da conformidade da parte do dispositivo médico dessa combinação integral com os requisitos gerais de segurança e desempenho em conformidade com o anexo I do Regulamento (UE) 2017/745, incluindo, se for caso disso, os resultados da avaliação efetuada por um organismo notificado.

5. O requerente da autorização de introdução no mercado deve, a pedido da autoridade competente, apresentar quaisquer informações adicionais relacionadas com o dispositivo médico que sejam relevantes para a avaliação da relação benefício-risco da combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico a que se refere o n.º 1.

*Artigo 19.º*

Medicamentos em uso exclusivo com dispositivos médicos

1. No que diz respeito aos medicamento em uso exclusivo com um dispositivo médico, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar dados que estabeleçam a utilização segura e eficaz da medicamento, tendo em conta a sua utilização com o dispositivo médico.

No âmbito da avaliação, em conformidade com o artigo 29.º, do medicamento a que se refere o primeiro parágrafo, as autoridades competentes devem avaliar a relação benefício-risco do medicamento tendo em conta a sua utilização em conjunto com o dispositivo médico.

2. No caso dos medicamentos em uso exclusivo com um dispositivo médico, o dispositivo médico deve cumprir os requisitos estabelecidos no Regulamento (UE) 2017/745.

3. O pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento em uso exclusivo com um dispositivo médico deve incluir a documentação comprovativa da conformidade do dispositivo médico com os requisitos gerais de segurança e desempenho referidos no n.º 2, em conformidade com o anexo II, incluindo, se for caso disso, o relatório de avaliação da conformidade elaborado por um organismo notificado.

4. Na sua avaliação do medicamento a que se refere o n.º 1, as autoridades competentes devem reconhecer os resultados da avaliação da conformidade do dispositivo médico em causa com os requisitos gerais de segurança e desempenho em conformidade com o anexo I do Regulamento (UE) 2017/745, incluindo, se for caso disso, os resultados da avaliação efetuada por um organismo notificado.

5. O requerente da autorização de introdução no mercado deve, a pedido da autoridade competente, apresentar quaisquer informações adicionais relacionadas com o dispositivo médico que sejam relevantes para a avaliação da relação benefício-risco do medicamento a que se refere o n.º 1, tendo em conta a utilização do medicamento com o dispositivo médico.

6. Se a ação do medicamento não for acessória à do dispositivo médico, o medicamento deve cumprir os requisitos da presente diretiva e do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] tendo em conta a sua utilização com o dispositivo médico, sem prejuízo dos requisitos específicos do Regulamento (UE) 2017/745.

Neste caso, o requerente da autorização de introdução no mercado deve, a pedido das autoridades competentes, apresentar quaisquer informações adicionais relacionadas com o dispositivo médico, tendo em conta a sua utilização com o medicamento e que sejam relevantes para a monitorização pós-autorização do medicamento, sem prejuízo dos requisitos específicos do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

*Artigo 20.º*

Combinações de medicamentos com produtos que não sejam dispositivos médicos

1. No que diz respeito às combinações de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar dados que estabeleçam a utilização segura e eficaz da combinação do medicamento e do outro produto.

No âmbito da avaliação, em conformidade com o artigo 29.º, da combinação de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico, a autoridade competente deve avaliar a relação benefício-risco da combinação de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico, tendo em conta a utilização do medicamento juntamente com o outro produto.

2. O requerente da autorização de introdução no mercado deve, a pedido da autoridade competente, apresentar quaisquer informações adicionais relacionadas com o produto que não seja um dispositivo médico e que sejam relevantes para a avaliação da relação benefício-risco da combinação do medicamento com o produto que não seja um dispositivo médico, tendo em conta a adequação da utilização do medicamento com o produto a que se refere o n.º 1.

Secção 4

Requisitos específicos do processo

*Artigo 21.º*

Plano de gestão dos riscos

O requerente de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento referido nos artigos 9.º e 11.º não deve ser obrigado a apresentar um plano de gestão dos riscos e um resumo do mesmo, desde que não existam medidas adicionais de minimização dos riscos para o medicamento de referência e que a autorização de introdução no mercado do medicamento de referência não tenha sido retirada antes da apresentação do pedido.

*Artigo 22.º*

Avaliação dos riscos ambientais e outras informações ambientais

1. Ao elaborar a avaliação dos riscos ambientais («ARA») a apresentar nos termos do artigo 6.º, n.º 2, o requerente deve ter em conta as orientações científicas sobre a avaliação dos riscos ambientais dos medicamentos para uso humano a que se refere o n.º ~~6~~**5**, ou apresentar em tempo útil as razões ***devidamente justificadas*** para qualquer divergência em relação às orientações científicas à Agência ou, se for caso disso, à autoridade competente do Estado-Membro em causa. Se disponíveis, o requerente deve ter em conta as ARA existentes realizadas nos termos de outra legislação da União. **[Alt. 127]**

2. A ARA deve indicar se o medicamento ou algum dos seus componentes ou outros constituintes é uma das seguintes substâncias de acordo com os critérios do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1272/2008:

a) Substâncias persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT);

b) Substâncias muito persistentes e muito bioacumuláveis (mPmB);

c) Substâncias persistentes, móveis e tóxicas (PBT), muito persistentes e muito móveis (mPmM);

ou se são agentes endócrinos ativos.

3. O requerente deve também incluir na ARA medidas de redução dos riscos para evitar ou, se tal não for possível, limitar as emissões para a atmosfera, a água e o solo dos poluentes enumerados na Diretiva 2000/60/CE, na Diretiva 2006/118/CE, na Diretiva 2008/105/CE e na Diretiva 2010/75/UE ***durante o fabrico, a utilização e a eliminação do medicamento***. O requerente deve apresentar uma explicação pormenorizada indicando que as medidas de redução propostas são adequadas e suficientes para fazer face aos riscos ambientais identificados. ***Sempre que necessário, o requerente deve também incluir informações sobre as técnicas disponíveis e sobre as técnicas que serão utilizadas para reduzir as descargas e emissões do medicamento, em especial as que ocorrem nos efluentes do fabrico antes de estes deixarem os locais de fabrico.*** **[Alt. 128]**

4. A ARA relativa aos antimicrobianos deve incluir uma avaliação do risco de seleção da resistência aos antimicrobianos no ambiente associado a toda a cadeia de abastecimento industrial dentro e fora da União, bem como à utilização e eliminação do antimicrobiano, ***nomeadamente por profissionais de saúde e doentes,*** tendo em conta, se for caso disso, as normas internacionais vigentes que definem as concentrações previsíveis sem efeitos (PNEC) específicas para os antibióticos. **[Alt. 129]**

***4-A. Até... [12 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão, após consulta da Agência, da AEA e do ECDC, emite orientações sobre a forma de realizar a ARA para agentes antimicrobianos que não antibióticos.*** **[Alt. 130]**

5. A Agência deve elaborar orientações científicas em conformidade com o artigo 138.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], a fim de especificar os pormenores técnicos relativos aos requisitos da ARA no que diz respeito aos medicamentos para uso humano. Se for caso disso, a Agência deve consultar a Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA), a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) ~~e a Agência Europeia do Ambiente (AEA)~~***, a AEA, o ECDC e outras partes interessadas pertinentes, incluindo os operadores de água potável e de águas residuais,*** sobre a elaboração destas orientações científicas. **[Alt. 131]**

6. Caso surjam novas informações relativas aos critérios de avaliação a que se refere o artigo 29.º que possam conduzir a uma alteração das conclusões da ARA, o titular da autorização de introdução no mercado deve transmitir, sem demora injustificada, a ARA atualizada com essas novas informações às autoridades competentes em conformidade com o artigo 90.º, n.º 2. Essa atualização deve incluir todas as informações pertinentes da monitorização ambiental, incluindo a monitorização nos termos da Diretiva 2000/60/CE, estudos de ecotoxicidade, avaliações de risco novas ou atualizadas nos termos de outra legislação da União, tal como referido no n.º 1, e dados sobre a exposição ambiental.

No caso de uma ARA realizada antes de ***...*** [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva], a autoridade competente deve ***solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que atualize a ARA de modo a incluir as medidas de redução dos riscos a que se refere o n.º 3. A autoridade competente deve igualmente*** solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que atualize a ARA se tiverem sido identificadas informações em falta relativas a medicamentos potencialmente prejudiciais para o ambiente. **[Alt. 132]**

7. No caso dos medicamentos referidos nos artigos 9.º a 12.º, o requerente pode remeter para os estudos de ARA realizados a respeito do medicamento de referência aquando da realização da ARA ***e deve fornecer quaisquer outros dados e as orientações científicas a que se refere o n.º 1 do presente artigo***. **[Alt. 133]**

***7-A. O resultado da avaliação da ARA, com os dados apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado, deve ser disponibilizado ao público pela Agência ou, se for caso disso, pela autoridade competente do Estado-Membro.*** **[Alt. 134]**

***7-B. Quando tornar públicas as informações sobre a ARA, nomeadamente o plano de gestão e acesso aos antimicrobianos a que se refere o artigo 17.º, a autoridade competente deve suprimir todas as informações comerciais de natureza confidencial.*** **[Alt. 135]**

*Artigo 23.º*

ARA dos medicamentos autorizados antes de 30 de outubro de 2005

1. Até **...** [OP: inserir a data = ~~30~~**24** meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva], a Agência deve, após consulta das autoridades competentes dos Estados-Membros***, do ECDC***, da Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA), da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) e da Agência Europeia do Ambiente (AEA), criar um programa, a apresentar em conformidade com o artigo 22.º, relativo à ARA dos medicamentos autorizados antes de 30 de outubro de 2005 que não tenham sido sujeitos a qualquer ARA e que a Agência tenha identificado como potencialmente prejudiciais para o ambiente em conformidade com o n.º 2. **[Alt. 136]**

O referido programa deve ser tornado público pela Agência.

2. A Agência deve definir os critérios científicos para a identificação dos medicamentos como potencialmente prejudiciais para o ambiente e para a definição das prioridades da respetiva ARA, utilizando uma abordagem baseada nos riscos. Para esta tarefa, a Agência ***deve consultar as partes interessadas, incluindo intervenientes que gerem resíduos no ambiente provenientes de medicamentos e da respetiva produção, e*** pode solicitar aos titulares de autorizações de introdução no mercado que apresentem dados ou informações pertinentes. **[Alt. 137]**

3. Os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos identificados no programa referido no n.º 1 devem apresentar a ARA à Agência. O resultado da avaliação da ARA, incluindo os dados ***e um resumo dos estudos de ARA e dos respetivos resultados, tal como*** apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado, deve ser disponibilizado ao público pela Agência. **[Alt. 138]**

4. Caso existam vários medicamentos identificados no programa a que se refere o n.º 1 que contenham a mesma substância ativa e que se preveja que apresentem os mesmos riscos para o ambiente, as autoridades competentes dos Estados-Membros ou a Agência devem incentivar os titulares de autorizações de introdução no mercado a realizar estudos conjuntos para a ARA, a fim de minimizar a duplicação desnecessária de dados e de utilização de animais.

*Artigo 24.º*

Sistema de monografias dos dados da ARA relativos às substâncias ativas

1. A Agência deve, em colaboração com as autoridades competentes dos Estados-Membros, criar um sistema de revisão dos dados da ARA baseado na substância ativa («monografias ARA») para os medicamentos autorizados ***e publicar informações pertinentes sobre esse sistema***. Uma monografia ARA deve incluir um conjunto abrangente de dados ~~físico--químicos~~***físico químicos***, dados relativos ao destino e dados relativos aos efeitos, com base numa avaliação por uma autoridade competente. **[Alt. 139]**

2. A criação do sistema de monografias ARA deve basear-se numa definição das prioridades das substâncias ativas baseada no risco ***e em requisitos de dados***. **[Alt. 140]**

3. Ao elaborar a monografia ARA a que se refere o n.º 1, a Agência pode solicitar informações, estudos e dados às autoridades competentes dos Estados-Membros e aos titulares de autorizações de introdução no mercado.

4. A Agência, em cooperação com as autoridades competentes dos Estados-Membros, deve realizar um projeto-piloto de prova de conceito das monografias ARA, a concluir no prazo de ~~três anos~~***30 meses*** após a entrada em vigor da presente diretiva***, tendo em conta os resultados das iniciativas relevantes da União no que respeita aos ensaios em animais***. **[Alt. 141]**

5. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º e, com base nos resultados do projeto--piloto de prova de conceito a que se refere o n.º 4, para complementar a presente diretiva especificando o seguinte:

a) O conteúdo e o formato das monografias ARA;

b) Os procedimentos de adoção e atualização das monografias ARA;

c) Os procedimentos para a apresentação das informações, estudos e dados a que se refere o n.º 3;

d) Os critérios de definição de prioridades com base no risco para a seleção e a definição de prioridades a que se refere o n.º 2;

e) A utilização de monografias ARA no contexto de novos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos para apoiar a respetiva ARA.

*Artigo 25.º*

Certificado do dossiê principal da substância ativa

1. Os requerentes da autorização de introdução no mercado podem, em vez de apresentar os dados pertinentes sobre uma substância ativa química de um medicamento exigidos em conformidade com o anexo II, basear-se num dossiê principal da substância ativa, num certificado do dossiê principal da substância ativa concedido pela Agência em conformidade com o presente artigo («certificado do dossiê principal da substância ativa») ou num certificado que confirme que a qualidade da substância ativa em causa é adequadamente controlada pela monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.

Os requerentes de autorizações de introdução no mercado só podem basear-se num dossiê principal da substância ativa se não existir um certificado relativo ao mesmo dossiê principal da substância ativa.

2. A Agência pode conceder um certificado do dossiê principal da substância ativa nos casos em que os dados pertinentes sobre a substância ativa em causa não sejam já abrangidos por uma monografia da Farmacopeia Europeia ou por um certificado do dossiê principal da substância ativa.

Para obter um certificado do dossiê principal da substância ativa, deve apresentar-se um pedido à Agência. O requerente de um certificado do dossiê principal da substância ativa deve demonstrar que a substância ativa em causa não está já abrangida por uma monografia da Farmacopeia Europeia ou por um certificado do dossiê principal da substância ativa. A Agência deve examinar o pedido e, caso o resultado seja positivo, deve conceder o certificado, que será válido em toda a União. No caso de autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, o pedido de certificado do dossiê principal da substância ativa pode ser apresentado no âmbito do pedido de autorização de introdução no mercado do medicamento correspondente.

A Agência deve criar um repositório de dossiês principais de substâncias ativas, dos respetivos relatórios de avaliação e dos respetivos certificados e assegurar a proteção dos dados pessoais. A Agência deve assegurar que as autoridades competentes do Estado-Membro têm acesso a este repositório.

3. O dossiê principal da substância ativa e o certificado do dossiê principal da substância ativa devem abranger todas as informações exigidas no anexo II no que diz respeito à substância ativa.

4. O titular do certificado do dossiê principal da substância ativa deve ser o fabricante da substância ativa.

5. O titular do certificado do dossiê principal da substância ativa deve manter o dossiê principal da substância ativa atualizado em função do progresso científico e tecnológico e introduzir as alterações necessárias para assegurar que a substância ativa é fabricada e controlada de acordo com métodos científicos geralmente aceites.

6. Se a Agência o solicitar, o fabricante da substância para a qual foi apresentado um pedido de certificado do dossiê principal da substância ativa ou o titular do certificado do dossiê principal da substância ativa deve ser submetido a uma inspeção para verificar as informações contidas no pedido ou no dossiê principal da substância ativa ou a sua conformidade com as boas práticas de fabrico das substâncias ativas referidas no artigo 160.º.

Se o fabricante de uma substância ativa se recusar a submeter-se a essa inspeção, a Agência pode suspender ou pôr termo ao pedido de certificado do dossiê principal da substância ativa.

7. Se o titular do certificado do dossiê principal da substância ativa não cumprir as obrigações estabelecidas nos n.os 5 e 6, a Agência pode suspender ou retirar o certificado e as autoridades competentes dos Estados-Membros podem suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado de um medicamento que se baseie nesse certificado ou tomar medidas para proibir o fornecimento do medicamento que se baseia nesse certificado.

8. O titular da autorização de introdução no mercado do medicamento concedida com base num certificado do dossiê principal da substância ativa continua a ser responsável e responsabilizável por esse medicamento.

9. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar a presente diretiva especificando o seguinte:

a) As regras que regem o conteúdo e o formato do pedido de um certificado do dossiê principal da substância ativa;

b) As regras relativas à análise de um pedido de certificado do dossiê principal da substância ativa e à concessão do certificado;

c) As regras relativas à disponibilização ao público dos certificados do dossiê principal da substância ativa;

d) As regras relativas à introdução de alterações no dossiê principal da substância ativa e no certificado do dossiê principal da substância ativa;

e) As regras relativas ao acesso das autoridades competentes dos Estados-Membros ao dossiê principal da substância ativa e ao respetivo relatório de avaliação;

f) As regras relativas ao acesso dos requerentes de autorizações de introdução no mercado e dos titulares de autorizações de introdução no mercado com base num certificado do dossiê principal da substância ativa ao dossiê principal da substância ativa e ao relatório de avaliação.

*Artigo 26.º*

Dossiês principais suplementares da qualidade

1. Os requerentes de autorizações de introdução no mercado, em vez de apresentar os dados pertinentes relativos a uma substância ativa que não seja uma substância ativa química ou relativos a outras substâncias presentes ou utilizadas no fabrico de um medicamento, exigidos em conformidade com o anexo II, podem basear-se num dossiê principal suplementar da qualidade, num certificado do dossiê principal suplementar da qualidade concedido pela Agência em conformidade com o presente artigo («certificado do dossiê principal suplementar de qualidade») ou num certificado que confirme que a qualidade da substância em causa é adequadamente controlada pela monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.

Os requerentes de autorizações de introdução no mercado só podem basear-se num dossiê principal suplementar da qualidade se não existir um certificado relativo ao mesmo dossiê principal suplementar da qualidade.

2. O artigo 25.º, n.ºs 1 a 5, 7 e 8, aplica-se também, *mutatis mutandis*, à certificação do dossiê principal suplementar da qualidade.

3. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar a presente diretiva especificando:

a) As regras que regem o conteúdo e o formato do pedido de um certificado do dossiê principal da substância ativa;

b) Dossiês principais suplementares da qualidade para os quais pode ser utilizado um certificado a fim de fornecer informações específicas sobre a qualidade de uma substância***, preparação ou outro material*** presente ou utilizada no fabrico de um medicamento***, incluindo terapias com células e terapias genéticas***; **[Alt. 142]**

c) As regras relativas à análise dos pedidos de colocação à disposição do público de certificados de dossiês principais suplementares da qualidade;

d) As regras relativas à introdução de alterações no dossiê principal suplementar da qualidade e no certificado;

e) As regras relativas ao acesso das autoridades competentes dos Estados-Membros ao dossiê principal suplementar da qualidade e ao respetivo relatório de avaliação;

f) As regras relativas ao acesso dos requerentes de autorizações de introdução no mercado e dos titulares de autorizações de introdução no mercado com base num certificado do dossiê principal suplementar da qualidade ao dossiê principal suplementar da qualidade e ao relatório de avaliação.

4. Se a Agência o solicitar, o fabricante de uma substância presente ou utilizada no fabrico de um medicamento para o qual tenha sido apresentado um pedido de certificado de dossiê principal suplementar da qualidade ou o titular do certificado de dossiê principal suplementar da qualidade deve ser submetido a uma inspeção para verificar as informações contidas no pedido ou no dossiê principal da qualidade.

Se o fabricante da substância em causa se recusar a submeter-se a essa inspeção, a Agência pode suspender ou pôr termo ao pedido de certificado do dossiê principal suplementar da qualidade.

***Artigo 26.º-A***

*Dossiês principais suplementares da tecnologia de plataforma*

***1. Os requerentes da autorização de introdução no mercado podem, ao invés de apresentarem os dados pertinentes sobre uma tecnologia de plataforma, basear-se num dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma ou num certificado do dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma concedido pela Agência em conformidade com o presente artigo («certificado do dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma»).***

***2. O artigo 25.º, n.ºs 1 a 5, 7 e 8, aplica-se também,*** **mutatis mutandis**, ***aos certificados do dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma.***

***3. Para descrever adequadamente o dossiê principal da tecnologia de plataforma, deve ser fornecida informação adequada em conformidade com o estabelecido nas orientações científicas publicadas pela Agência.***

***4. A Comissão pode adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar a presente diretiva, especificando:***

***a) As regras que regem o conteúdo e o formato do pedido de um certificado do dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma;***

***b) Os dossiês principais suplementares da tecnologia de plataforma para os quais pode ser utilizado um certificado a fim de fornecer informações específicas sobre a tecnologia de plataforma com base nas quais uma substância presente ou utilizada no fabrico de um medicamento é fabricada;***

***c) As regras relativas à análise de pedidos de disponibilização ao público de certificados de dossiês principais suplementares da tecnologia de plataforma;***

***d) As regras relativas à introdução de alterações no dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma e no certificado;***

***e) As regras relativas ao acesso das autoridades competentes dos Estados-Membros ao dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma e ao respetivo relatório de avaliação;***

***f) As regras relativas ao acesso dos requerentes de autorizações de introdução no mercado e dos titulares de autorizações de introdução no mercado que se baseiem num certificado do dossiê principal da tecnologia de plataforma suplementar ao dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma e ao relatório de avaliação.***

***5. A Agência deve elaborar e publicar orientações científicas sobre os requisitos aplicáveis a um dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma.***

***6. Se a Agência o solicitar, o fabricante de uma substância presente ou utilizada no fabrico de um medicamento em relação ao qual tenha sido apresentado um pedido de certificado de dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma ou o titular do certificado de dossiê principal suplementar da tecnologia de plataforma deve ser sujeito a inspeção a fim de verificar as informações constantes do pedido ou do dossiê principal.***

***Se o titular do dossiê principal suplementar da plataforma de tecnologia recusar submeter-se a tal inspeção, a Agência pode suspender ou pôr termo ao pedido de certificado do dossiê principal suplementar da plataforma de tecnologia.*** **[Alt. 143]**

*Artigo 27.º*

Excipientes

1. O requerente deve fornecer informações sobre os excipientes utilizados num medicamento, em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo II.

Os excipientes devem ser examinados pelas autoridades competentes como parte do medicamento.

2. Os corantes só podem ser utilizados em medicamentos se estiverem incluídos numa das seguintes listas:

a) A lista da União de aditivos alimentares autorizados constante do anexo II, parte B, quadro 1, do Regulamento (CE) n.º 1333/2008, devendo cumprir os critérios e especificações de pureza estabelecidos no Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão;

b) A lista criada pela Comissão nos termos do n.º 3.

3. A Comissão pode definir uma lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos que não os incluídos na lista da União de aditivos alimentares autorizados.

A Comissão deve, se for caso disso com base num parecer da Agência, adotar uma decisão sobre se o corante em causa deve ser acrescentado à lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos a que se refere o primeiro parágrafo.

Um corante só pode ser aditado à lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos se tiver sido retirado da lista da União de aditivos alimentares autorizados.

Se for caso disso, a lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos deve incluir critérios de pureza, especificações ou restrições aplicáveis aos corantes incluídos nessa lista.

A lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos deve ser estabelecida por meio de atos de execução. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.

4. Se um corante utilizado num medicamento for retirado da lista da União de aditivos alimentares autorizados, com base no parecer científico da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), a Agência, a pedido da Comissão ou por sua própria iniciativa, deve emitir sem demora injustificada um parecer científico sobre a utilização do corante em causa no medicamento, tendo em conta o parecer da EFSA~~, se for caso disso~~. O parecer da Agência deve ser adotado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano. **[Alt. 144]**

A Agência deve enviar à Comissão, sem demora injustificada, o seu parecer científico sobre a utilização do corante no medicamento, juntamente com um relatório de avaliação.

A Comissão deve decidir, com base no parecer da Agência e sem demora injustificada, se o corante em causa pode ser utilizado em medicamentos e, se for caso disso, incluí-lo na lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos a que se refere o n.º 3.

5. Se um corante tiver sido retirado da lista da União de aditivos alimentares autorizados por razões que não exijam um parecer da EFSA, a Comissão deve decidir da utilização do corante em causa nos medicamentos e, se for caso disso, incluí-lo na lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos referida no n.º 3. Nesses casos, a Comissão ~~pode~~***deve*** solicitar o parecer da Agência. **[Alt. 145]**

6. Um corante que tenha sido retirado da lista da União de aditivos alimentares autorizados pode continuar a ser utilizado como corante em medicamentos até que a Comissão tome a decisão de incluir o corante na lista de corantes autorizados para utilização em medicamentos, em conformidade com o n.º 3.

7. Os n.ºs 2 a 6 aplicam-se igualmente aos corantes utilizados em medicamentos veterinários, tal como definidos no artigo 4.º, n.º 1, do Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho ([47]).

Secção 5

Requisitos relativos ao dossiê adaptados

*Artigo 28.º*

Quadros adaptados devido às características ou métodos inerentes ao medicamento

1. Os medicamentos enumerados no anexo VII estão sujeitos a requisitos científicos ou regulamentares específicos devido às características ou métodos inerentes ao medicamento, quando:

a) Não é possível avaliar adequadamente o medicamento ou a categoria de medicamentos mediante os requisitos aplicáveis devido a dificuldades científicas ou regulamentares decorrentes das características ou métodos inerentes ao medicamento; e

b) As características ou os métodos têm um impacto positivo na qualidade, na segurança e na eficácia do medicamento ou da categoria de medicamentos ou contribuem de forma significativa para o acesso dos doentes ou para os cuidados prestados aos doentes.

2. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para a alterar o anexo VII, a fim de ter em conta o progresso científico e técnico.

3. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar a presente diretiva, estabelecendo:

a) Regras pormenorizadas relativas à autorização de introdução no mercado e à supervisão dos medicamentos a que se refere o n.º 1;

b) A documentação técnica a apresentar pelos requerentes de autorizações de introdução no mercado dos medicamentos a que se refere o n.º 1.

([47]) 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.

4. As regras pormenorizadas a que se refere o n.º 3, alínea a), devem ser proporcionais ao risco e ao impacto em causa. Podem implicar uma adaptação, um reforço, uma isenção ou um diferimento dos requisitos. Quaisquer isenções ou diferimentos devem limitar-se ao estritamente necessário, e ser proporcionados e devidamente justificados pelas características ou métodos inerentes ao medicamento, devendo ser regularmente revistos e avaliados. Para além das regras pormenorizadas referidas no n.º 3, alínea a), são aplicáveis todas as outras regras previstas na presente diretiva.

5. Até à adoção de regras pormenorizadas para medicamentos específicos enumerados no anexo VII nos termos do n.º 3, pode ser apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado para esse medicamento em conformidade com o artigo 6.º, n.º 2.

6. Ao adotar os atos delegados a que se refere o presente artigo, a Comissão deve ter em conta todas as informações disponíveis resultantes de um ambiente de testagem da regulamentação estabelecido em conformidade com o artigo 115.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

***6-A. A Comissão apresenta ao Parlamento Europeu e ao Conselho um relatório sobre a aplicação dos quadros adaptados. O primeiro relatório deve ser apresentado cinco anos após... [OP: inserir a data = 18 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva] e, posteriormente, de cinco em cinco anos.*** **[Alt. 146]**

Capítulo III

Procedimentos de autorização nacional de introdução no mercado

Secção 1

Disposições Gerais

*Artigo 29.º*

Exame do pedido de autorização de introdução no mercado

1. A fim de examinar um pedido apresentado em conformidade com o artigo 6.º e os artigos 9.º a 14.º, a autoridade competente do Estado-Membro:

a) Deve verificar se as informações e a documentação apresentadas juntamente com o pedido cumprem o disposto nos artigos 6.º e 9.º a 14.º («validação») e examinar se estão preenchidas as condições de concessão da autorização de introdução no mercado estabelecidas nos artigos 43.º a 45.º;

b) Pode submeter o medicamento, as suas matérias-primas ou componentes e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros, ao controlo de um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou de um laboratório que um Estado-Membro tenha designado para o efeito, a fim de se certificar que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante de medicamentos e descritos nas informações que acompanham o pedido em conformidade com o anexo I são satisfatórios;

c) Pode, se for caso disso, exigir do requerente que complemente as informações que acompanham o pedido no que respeita aos elementos referidos no artigo 6.º e nos artigos 9.º a 14.º;

d) Pode analisar e decidir com base em elementos de prova adicionais disponíveis, independentemente dos dados apresentados pelo requerente da autorização de introdução no mercado.

2. Sempre que a autoridade competente do Estado-Membro faz uso da faculdade referida no primeiro parágrafo, alínea c), os prazos previstos no artigo 30.º devem ficar suspensos até ao momento em que as informações complementares exigidas sejam fornecidas ou até ao prazo concedido ao requerente para apresentar explicações orais ou escritas.

3. Se considerar que o pedido de autorização de introdução no mercado está incompleto ou contém insuficiências críticas suscetíveis de impedir a avaliação do medicamento, a autoridade competente do Estado-Membro deve informar o requerente em conformidade e fixar um prazo para a apresentação das informações e da documentação em falta. Se o requerente não apresentar as informações e a documentação em falta no prazo fixado, o pedido será considerado como tendo sido retirado ***por defeito***. **[Alt. 147]**

4. Nos casos em que, após a análise de um pedido de autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro considere que os dados apresentados não são de qualidade ou maturidade suficientes para concluir o exame do pedido, o exame pode ser encerrado no prazo de 90 dias a contar da validação do pedido.

A autoridade competente do Estado-Membro deve resumir as insuficiências detetadas por escrito. Com base neste resumo, a autoridade competente do Estado-Membro deve informar o requerente em conformidade e fixar um prazo ***razoável*** para a correção das insuficiências. O pedido deve ser suspenso até que o requerente corrija as insuficiências detetadas. Se o requerente não corrigir essas insuficiências no prazo fixado pela autoridade competente do Estado-Membro, considera-se que o pedido foi retirado ***por defeito***. **[Alt. 148]**

***4-A. Quando tornar públicas as informações sobre a ARA e o plano de gestão e acesso aos antimicrobianos a que se refere o artigo 17.º, a autoridade competente deve suprimir todas as informações comerciais de natureza confidencial.*** **[Alt. 149]**

*Artigo 30.º*

Duração do exame do pedido de autorização de introdução no mercado

Os Estados-Membros tomam as medidas adequadas para assegurar que o procedimento de concessão duma autorização de introdução no mercado de medicamentos fique concluído no prazo máximo de 180 dias depois da apresentação de um pedido válido a contar da data de validação de um pedido de autorização de introdução no mercado.

*Artigo 31.º*

Tipos de procedimentos nacionais de autorização de introdução no mercado

As autorizações nacionais de introdução no mercado podem ser concedidas em conformidade com os procedimentos previstos no artigo 32.º («procedimento de autorização de introdução no mercado exclusivamente nacional»), nos artigos 33.º e 34.º («procedimento descentralizado de autorização nacional de introdução no mercado») ou nos artigos 35.º e 36.º («procedimento de reconhecimento mútuo da autorização nacional de introdução no mercado»).

Secção 2

Autorizações de introdução no mercado válidas num único Estado-Membro

*Artigo 32.º*

Procedimento de autorização de introdução no mercado exclusivamente nacional

1. O pedido de autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 6.º, n.º 2, ao abrigo do procedimento de autorização de introdução no mercado exclusivamente nacional deve ser apresentado à autoridade competente do Estado-Membro ao qual é solicitada a autorização de introdução no mercado.

2. A autoridade competente do Estado-Membro em causa deve examinar o pedido em conformidade com os artigos 29.º e 30.º e conceder uma autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 43.º a 45.º e das disposições nacionais aplicáveis.

3. Uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do procedimento de autorização de introdução no mercado exclusivamente nacional é válida apenas no Estado-Membro da autoridade competente que a concedeu.

Secção 3

Autorizações de introdução no mercado válidas em vários Estados-Membros

*Artigo 33.º*

Âmbito do procedimento descentralizado de autorização nacional de introdução no mercado

1. O pedido de autorização de introdução no mercado ao abrigo do procedimento descentralizado de autorização nacional de introdução no mercado em vários Estados-Membros respeitante ao mesmo medicamento deve ser apresentado às autoridades competentes dos Estados-Membros aos quais se aplica a autorização de introdução no mercado.

2. As autoridades competentes do Estado-Membro em causa devem examinar os pedidos em conformidade com os artigos 29.º, 30.º e 34.º e conceder uma autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 43.º a 45.º.

3. Caso uma autoridade competente de um Estado-Membro constate que um outro pedido de autorização de introdução no mercado relativo ao mesmo medicamento está a ser examinado pela autoridade competente de outro Estado-Membro, a autoridade competente do Estado-Membro em causa deve recusar-se a examinar o pedido e deve informar o requerente de que são aplicáveis as disposições dos artigos 35.º e 36.º.

4. Sempre que a autoridade competente de um Estado-Membro é informada de que outro Estado-Membro autorizou um medicamento objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado no Estado-Membro em causa, essa autoridade competente deve indeferir o pedido, a menos que este tenha sido apresentado em conformidade com o disposto nos artigos 35.º e 36.º.

5. As autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do procedimento descentralizado de autorização nacional de introdução no mercado só são válidas nos Estados-Membros da autoridade competente que as concedeu.

*Artigo 34.º*

Procedimento descentralizado de autorizações nacionais de introdução no mercado

1. Para obter uma autorização nacional de introdução no mercado de um medicamento em vários Estados-Membros para o mesmo medicamento ao abrigo do procedimento descentralizado de autorização nacional de introdução no mercado, o requerente deve apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado com base num processo idêntico à da autoridade competente do Estado-Membro escolhido pelo requerente para elaborar um relatório de avaliação do medicamento em conformidade com o artigo 43.º, n.º 5, e agir em conformidade com a presente secção («Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado») e às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa.

2. O pedido de autorização de introdução no mercado deve incluir:

a) As informações e a documentação a que se referem os artigos 6.º, 9.º a 14.º e 62.º;

b) Uma lista dos Estados-Membros abrangidos pelo pedido.

3. ***A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado*** ~~O requerente~~ deve informar ~~todas~~***o Grupo de coordenação para os procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo de um pedido, que notificará em seguida*** as autoridades competentes de todos os Estados-Membros ~~do seu pedido no momento da respetiva apresentação~~. A autoridade competente de um Estado-Membro pode solicitar, por motivos justificados de saúde pública, o início do procedimento e deve informar o requerente e a autoridade competente do Estado-Membro de referência do procedimento descentralizado do seu pedido no prazo de 30 dias a contar da data de apresentação do pedido. O requerente deve apresentar, sem demora injustificada, o pedido às autoridades competentes dos Estados-Membros que iniciam o procedimento. **[Alt. 150]**

4. Nos casos em que, após a análise de um pedido de autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado considere que os dados apresentados não são de qualidade ou maturidade suficientes para concluir o exame do pedido, o exame pode ser encerrado no prazo de 90 dias a contar da validação do pedido.

A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado deve resumir as insuficiências detetadas por escrito. Com base neste resumo, a autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado deve informar do facto o requerente e as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa e fixar um prazo para a correção das insuficiências. O pedido deve ser suspenso até que o requerente corrija as insuficiências detetadas. Se o requerente não corrigir essas insuficiências no prazo fixado pela autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado, considera-se que o pedido foi retirado ***por defeito***. **[Alt. 151]**

A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado deve informar desse facto as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa e o requerente.

5. No prazo de 120 dias após a validação do pedido, a autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado deve elaborar um relatório de avaliação, um resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo e enviá-los aos Estados-Membros em causa e ao requerente.

6. No prazo de 60 dias após a receção do relatório de avaliação, as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa devem aprovar o relatório de avaliação e o resumo das características do medicamento, bem como a rotulagem e o folheto informativo, e devem dar conhecimento deste facto à autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado. A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado deve registar o acordo de todas as partes, encerrar o procedimento e dar conhecimento deste facto ao requerente.

7. No prazo de 30 dias a contar da constatação do acordo, as autoridades competentes de todos os Estados-Membros em que tenha sido apresentado um pedido nos termos do n.º 1 deve tomar uma decisão em conformidade com os artigos 43.º a 45.º e com o relatório de avaliação aprovado, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo tal como aprovados.

Secção 4

Reconhecimento mútuo de autorizações nacionais de introdução no mercado

*Artigo 35.º*

Âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado

Os pedidos de autorização de introdução no mercado para efeitos do procedimento de reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado, concedida nos termos dos artigos 43.º a 45.º e em conformidade com o artigo 32.º, devem ser apresentados às autoridades competentes dos outros Estados-Membros de acordo com o procedimento previsto no artigo 36.º.

*Artigo 36.º*

Procedimento de reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado

1. Um pedido de reconhecimento mútuo de uma autorização de introdução no mercado concedida nos termos dos artigos 43.º a 45.º e em conformidade com o artigo 32.º, em vários Estados-Membros e a respeito do mesmo medicamento, deve ser apresentado à autoridade competente do Estado-Membro que concedeu a autorização de introdução no mercado («Estado-Membro de referência para o procedimento de reconhecimento mútuo») e às autoridades competentes dos Estados-Membros em causa, caso o requerente pretenda obter uma autorização nacional de introdução no mercado.

2. O pedido deve incluir uma lista dos Estados-Membros envolvidos no pedido.

3. A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento de reconhecimento mútuo deve indeferir um pedido de reconhecimento mútuo de autorização de introdução no mercado de um medicamento no prazo de um ano a contar da concessão dessa autorização de introdução no mercado, salvo se a autoridade competente do Estado-Membro informar a autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento de reconhecimento mútuo do seu interesse no medicamento em causa.

4. ***A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento descentralizado informa o grupo de coordenação para os procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo de um pedido, que, em seguida, notifica***~~O requerente deve informar~~ as autoridades competentes de todos os Estados-Membros ~~do seu pedido no momento da respetiva apresentação~~. A autoridade competente de um Estado-Membro pode solicitar, por motivos justificados de saúde pública, o início do procedimento e deve informar o requerente e a autoridade competente do Estado-Membro de referência do procedimento de reconhecimento mútuo do seu pedido no prazo de 30 dias a contar da data de apresentação do pedido. O requerente deve apresentar, sem demora injustificada, o pedido às autoridades competentes dos Estados-Membros que iniciam o procedimento. **[Alt. 152]**

5. Se as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa o exigirem, o titular da autorização de introdução no mercado deve solicitar à autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento de reconhecimento mútuo que atualize o relatório de avaliação elaborado sobre o medicamento objeto do pedido. Nesse caso, o Estado-Membro de referência deve atualizar o relatório de avaliação no prazo de 90 dias após a validação do pedido. Se as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa não exigirem a atualização do relatório de avaliação, o Estado-Membro de referência deve apresentar o relatório de avaliação no prazo de 30 dias.

6. No prazo de 60 dias após a receção do relatório de avaliação, as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa devem aprovar o relatório de avaliação e o resumo das características do medicamento, bem como a rotulagem e o folheto informativo, e devem dar conhecimento deste facto à autoridade competente do Estado-Membro de referência.

7. A autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento de reconhecimento duplo deve registar o acordo de todas as partes, encerrar o procedimento e dar conhecimento deste facto ao requerente. O relatório de avaliação, juntamente com o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo aprovados pela autoridade competente do Estado-Membro de referência para o procedimento de reconhecimento mútuo, deve ser enviado aos Estados-Membros em causa e ao requerente.

8. No prazo de 30 dias a contar da constatação do acordo, as autoridades competentes de todos os Estados-Membros em que tenha sido apresentado um pedido nos termos do n.º 1 deve tomar uma decisão em conformidade com os artigos 43.º a 45.º e com o relatório de avaliação aprovado, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo tal como aprovados.

Secção 5

Coordenação das autorizações nacionais de introdução no mercado

*Artigo 37.º*

Grupo de coordenação para os procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo

1. Deve ser criado um grupo de coordenação para os procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo («grupo de coordenação») para os seguintes fins:

a) O exame de todas as questões relativas a autorização nacional de introdução no mercado de um medicamento em dois ou mais Estados-Membros, de acordo com os procedimentos previstos nas secções 3, 4 e 5 do presente capítulo e do artigo 95.º;

b) O exame de questões relativas à farmacovigilância dos medicamentos abrangidos por autorizações nacionais de introdução no mercado, em conformidade com os artigos 108.º, 110.º, 112.º, 116.º e 121.º;

c) O exame de questões relativas a alterações das autorizações nacionais de introdução no mercado, em conformidade com o artigo 93.º, n.º 1.

Na realização das suas tarefas de farmacovigilância contempladas no primeiro parágrafo, alínea b), incluindo a aprovação dos sistemas de gestão dos riscos e a monitorização da sua eficácia, o grupo de coordenação guia-se pela avaliação científica e pelas recomendações do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância referido no artigo 149.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

2. O grupo de coordenação é composto por um representante por Estado-Membro ***e um representante de organizações de doentes, nomeados***~~, nomeado~~ por um período de três anos renovável. ~~Os Estados-Membros~~ Podem ~~nomear um suplente~~***ser nomeados suplentes*** por um período renovável de três anos. Os membros do grupo de coordenação podem fazer-se acompanhar por peritos. **[Alt. 153]**

Para a execução das suas tarefas, os membros do grupo de coordenação e os peritos baseiam-se nos recursos científicos e legislativos de que dispõem as autoridades competentes do Estados-Membros. Cada autoridade competente do Estado-Membro monitoriza o nível de especialização das avaliações realizadas e facilita as atividades dos membros do grupo de coordenação e dos peritos nomeados.

O artigo 147.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] aplica-se ao grupo de coordenação no que diz respeito à transparência e à independência dos seus membros.

3. A Agência assegura o secretariado deste grupo de coordenação. O grupo de coordenação dever redigir o seu próprio regulamento interno, que entrará em vigor após parecer favorável da Comissão. Este regulamento interno deve ser tornado público.

4. O diretor executivo da Agência ou o representante do diretor executivo e os representantes da Comissão têm o direito de participar em todas as reuniões do grupo de coordenação.

5. Os membros do grupo de coordenação asseguram a coordenação adequada entre as suas tarefas e o trabalho das autoridades competentes dos Estados-Membros, incluindo os órgãos consultivos pertinentes no domínio das autorizações de introdução no mercado.

6. Salvo disposição em contrário da presente diretiva, no âmbito do grupo de coordenação, todos os representantes dos Estados-Membros envidam os seus melhores esforços para adotar uma posição por consenso sobre as medidas a tomar. Se o consenso não puder ser alcançado, prevalece a posição da maioria dos Estados-Membros representados no grupo de coordenação.

7. Os membros do grupo de coordenação ficam obrigados, mesmo após a cessação de funções, a não divulgar nenhuma informação do tipo das que são protegidas pelo sigilo profissional.

*Artigo 38.º*

Posições divergentes dos Estados-Membros no âmbito do procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo

1. Se, no final do prazo previsto no artigo 34.º, n.º 6, ou no artigo 36.º, n.º 6, houver desacordo entre os Estados-Membros quanto à possibilidade de concessão da autorização de introdução no mercado devido a um potencial risco grave para a saúde pública, o Estado-Membro que discorda deve apresentar ao Estado-Membro de referência, aos outros Estados-Membros em causa e ao requerente uma explicação pormenorizada dos elementos do desacordo e dos motivos da sua posição. Os elementos do desacordo devem ser comunicados sem demora ao grupo de coordenação.

2. A Comissão adotará orientações que incluam uma definição de potencial risco grave para a saúde pública.

3. No âmbito do grupo de coordenação, todos os Estados-Membros envolvidos que discordem devem envidar esforços no sentido de chegarem a acordo quanto às medidas a adotar. Devem facultar ao requerente a possibilidade de expor a sua opinião, oralmente ou por escrito. Se, no prazo de 60 dias a contar da comunicação dos elementos do desacordo, os Estados-Membros chegarem a acordo por consenso, o Estado-Membro de referência constatará o acordo, encerrará o procedimento e dará conhecimento deste facto ao requerente. Nestes casos, é aplicável o procedimento previsto no artigo 34.º, n.º 7, ou no artigo 36.º, n.º 8.

4. Caso, no prazo de 60 dias estabelecido no n.º 3 não se chegue a um acordo por consenso, a posição da maioria dos Estados-Membros representados no grupo de coordenação é comunicada à Comissão, que aplica o procedimento previsto nos artigos 41.º e 42.º.

5. Nas circunstâncias referidas no n.º 4, os Estados-Membros que tiverem aprovado o relatório de avaliação, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo do Estado-Membro de referência, podem, a pedido do requerente, autorizar a introdução no mercado do medicamento sem esperar pela conclusão do procedimento previsto no artigo 41.º. Neste caso, a autorização nacional de introdução no mercado é concedida sem prejuízo do resultado desse procedimento.

*Artigo 39.º*

Procedimento de consulta em caso de decisões divergentes dos Estados-Membros

Caso tenham sido apresentados pedidos de autorização nacional de introdução no mercado em conformidade com os artigos 6.º e 9.º a 14.º para um dado medicamento e os Estados-Membros tenham tomado decisões divergentes relativamente à autorização nacional de introdução no mercado, à sua alteração, suspensão ou revogação ou ao resumo das características do medicamento, a autoridade competente do Estado-Membro, a Comissão ou o titular da autorização de introdução no mercado podem submeter a questão ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano para que se aplique o procedimento previsto nos artigos 41.º e 42.º.

*Artigo 40.º*

Harmonização dos resumos das características do medicamento

1. Para promover a harmonização das autorizações nacionais de introdução no mercado de medicamentos a nível da União, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem enviar todos os anos ao grupo de coordenação referido no artigo 37.º uma lista de medicamentos relativamente aos quais devem ser elaborados resumos das características do medicamento harmonizados.

2. O grupo de coordenação deve criar uma lista dos medicamentos para os quais deve ser elaborado um resumo das características do medicamento harmonizado, tendo em conta as propostas das autoridades competentes de todos os Estados-Membros, e deve transmitir essa lista à Comissão.

3. A Comissão ou a autoridade competente de um Estado-Membro, em acordo com a Agência e tendo em conta os pontos de vista das partes interessadas, pode submeter a questão relativa à harmonização do resumo das características do medicamento dos medicamentos em causa ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano para que se aplique o procedimento previsto nos artigos 41.º e 42.º.

*Artigo 41.º*

Avaliação científica pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano no âmbito de um procedimento de consulta

1. Em caso de remissão para o procedimento previsto no presente artigo, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano a que se refere o artigo 148.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] deve deliberar sobre o assunto em questão e emitir um parecer fundamentado no prazo de 60 dias a contar da data em que o assunto lhe for submetido.

No entanto, nos casos submetidos à apreciação do Comité dos Medicamentos para Uso Humano em conformidade com os artigos 39.º, 40.º e 95.º, esse prazo pode ser prorrogado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano por um período suplementar máximo de 90 dias.

Sob proposta do seu presidente, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano pode fixar um prazo mais curto.

2. Para analisar a questão, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve designar como relator um dos seus membros. O Comité pode igualmente designar peritos independentes para o aconselhar sobre assuntos específicos. Ao designar esses peritos, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano define as suas tarefas e fixa o prazo para a respetiva execução.

3. Antes de emitir o seu parecer, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve dar ao requerente ou ao titular da autorização de introdução no mercado a possibilidade de apresentar explicações orais ou escritas dentro de um prazo a fixar pelo Comité.

O parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve ser acompanhado pelo resumo das características do medicamento, pela rotulagem e pelo folheto informativo.

Sempre que o considerar oportuno, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano pode convidar qualquer outra pessoa a prestar informações relativamente à questão que lhe foi submetida ou ponderar uma audição pública.

Em consulta com as partes interessadas, a Agência deve elaborar as regras dos procedimentos relativos à organização e ao desenrolar das audições públicas, nos termos do artigo 163.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano pode suspender o prazo previsto no n.º 1, por forma a permitir que o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado prepare as suas explicações.

4. A Agência deve informar sem demora injustificada o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado se o parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano determinar que:

a) O pedido não satisfaz os critérios de autorização;

b) O resumo das características do medicamento, proposto pelo requerente ou pelo titular de autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 62.º, deve ser alterado;

c) A autorização de introdução no mercado deve ser concedida sob certas condições consideradas essenciais para uma utilização segura e eficaz do medicamento, incluindo a farmacovigilância;

d) A autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, alterada ou revogada;

e) O medicamento satisfaz as condições estabelecidas no artigo 83.º no que diz respeito aos medicamentos que respondem a uma necessidade médica não satisfeita.

No prazo de 12 dias a contar da receção do parecer, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado pode notificar à Agência, por escrito, a sua intenção de requerer a revisão do parecer. Nesse caso, deve apresentar à Agência a fundamentação pormenorizada do requerimento de revisão no prazo de 60 dias a contar da receção do parecer.

No prazo de 60 dias a contar da receção da fundamentação do requerimento, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve rever o seu parecer em conformidade com o artigo 12.º, n.º 2, terceiro parágrafo, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. As razões que fundamentam as conclusões retiradas da revisão devem ser anexadas ao relatório de avaliação referido no artigo 12.º, n.º 2, terceiro parágrafo, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

5. No prazo de 12 dias a contar da sua adoção, a Agência deve enviar às autoridades competentes dos Estados-Membros, à Comissão e ao requerente ou ao titular da autorização de introdução no mercado o parecer definitivo do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, acompanhado de um relatório descrevendo a avaliação do medicamento e fundamentando as suas conclusões.

Se o parecer for favorável à concessão ou à manutenção da autorização de introdução no mercado do medicamento em questão, serão anexados ao parecer final os seguintes documentos:

a) Um resumo das características do medicamento, como referido no artigo 62.º;

b) A exposição pormenorizada de eventuais condições a que a autorização de introdução no mercado esteja sujeita, na aceção do n.º 4, primeiro parágrafo, alínea c);

c) A exposição pormenorizada de quaisquer condições ou restrições recomendadas em relação à utilização segura e eficaz do medicamento;

d) A rotulagem e o folheto informativo.

*Artigo 42.º*

Decisão da Comissão

1. No prazo de 12 dias a contar da receção do parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, a Comissão deve apresentar, ao Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano a que se refere o artigo 214.º, n.º 1, um projeto da decisão sobre o pedido, com base nos requisitos estabelecidos na presente diretiva.

Em casos devidamente justificados, a Comissão pode devolver o parecer à Agência para uma análise mais aprofundada.

No caso de um projeto de decisão que preveja a concessão de uma autorização de introdução no mercado, esse projeto deve incluir ou fazer referência aos documentos mencionados no artigo 41.º, n.º 5, segundo parágrafo.

No caso de um projeto de decisão divergir do parecer da Agência, a Comissão fundamenta pormenorizadamente num anexo os motivos das divergências.

A Comissão envia o projeto de decisão às autoridades competentes dos Estados-Membros e ao requerente ou titular da autorização de introdução no mercado ***e torna pública a decisão, incluindo a respetiva justificação***. **[Alt. 154]**

2. A Comissão deve adotar uma decisão final, sob a forma de atos de execução, no prazo de 12 dias após a obtenção do parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano.

Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2 e n.º 3.

3. Se um Estado-Membro levantar novas questões importantes de caráter científico ou técnico que não tenham sido abordadas no parecer da Agência, a Comissão pode remeter de novo o pedido à Agência, para uma análise mais aprofundada. Nesse caso, os procedimentos previstos nos n.ºs 1 e 2 devem ser reiniciados após a receção da resposta da Agência.

4. A decisão referida no n.º 2 tem por destinatários todos os Estados-Membros e é transmitida para informação ao requerente ou ao titular da autorização de introdução no mercado. Os Estados-Membros envolvidos e o Estado-Membro de referência devem adotar uma decisão para conceder ou para revogar a autorização de introdução no mercado ou para alterar os termos dessa autorização, conforme necessário, por forma a darem cumprimento ao disposto na decisão referida no n.º 2, no prazo de 30 dias após a sua notificação. Na decisão para conceder, suspender, revogar ou alterar a autorização de introdução no mercado, os Estados-Membros devem remeter para a decisão adotada nos termos do n.º 2. Devem informar a Agência desse facto.

5. Se o procedimento iniciado nos termos do artigo 95.º incluir medicamentos autorizados abrangidos por uma autorização de introdução no mercado concedida por procedimento centralizado em conformidade com o artigo 95.º, n.º 2, terceiro parágrafo, a Comissão deve adotar, quando necessário, uma decisão para alterar, suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado ou para recusar a renovação das autorizações de introdução no mercado em causa em conformidade com o presente artigo.

Secção 6

Resultados do exame de um pedido de autorização nacional de introdução no mercado

*Artigo 43.º*

Concessão da autorização nacional de introdução no mercado

1. Quando concede uma autorização nacional de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro deve informar o requerente da autorização de introdução no mercado do resumo das características do medicamento, do folheto informativo, da rotulagem e de quaisquer condições estabelecidas nos termos dos artigos 44.º e 45.º, bem como dos prazos para o cumprimento dessas condições.

2. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem tomar todas as medidas necessárias para garantir que as informações constantes do resumo das características do medicamento estejam em conformidade com as aceites aquando da concessão da autorização nacional de introdução no mercado ou posteriormente.

3. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem, sem demora injustificada, disponibilizar ao público a autorização nacional de introdução no mercado, juntamente com o resumo das características do medicamento, o folheto informativo***, o plano de gestão dos antimicrobianos, plano de acesso e requisitos especiais de informação a que se refere o artigo 17.º, n.º 1, alíneas a) e b),*** e quaisquer condições estabelecidas nos termos dos artigos ***17.º,*** 44.º e 45.º, bem como quaisquer obrigações impostas posteriormente nos termos do artigo 87.º, juntamente com os eventuais prazos para o cumprimento dessas condições e obrigações para cada medicamento que tenham autorizado. **[Alt. 155]**

4. A autoridade competente pode analisar e decidir com base em elementos de prova adicionais disponíveis, independentemente dos dados apresentados pelo requerente da autorização de introdução no mercado. Nessa base, o resumo das características do medicamento deve ser atualizado se as provas adicionais tiverem impacto na relação benefício-risco do medicamento. ***A autoridade competente deve informar o titular da autorização de introdução no mercado da sua decisão, incluindo dos fundamentos da mesma, sem atrasos desnecessários.*** **[Alt. 156]**

5. As autoridades competentes dos Estados-Membros elaboram um relatório de avaliação e formulam observações sobre o dossiê no tocante aos resultados dos ensaios farmacêuticos e não-clínicos, dos estudos clínicos, do sistema de gestão dos riscos, da avaliação dos riscos ambientais e do sistema de farmacovigilância do medicamente em causa.

6. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem publicar sem demora injustificada o relatório de avaliação, juntamente com a fundamentação do seu parecer, depois de suprimidas todas as informações comerciais de natureza confidencial. A fundamentação é facultada separadamente para cada indicação terapêutica requerida.

7. O relatório de avaliação público referido no n.º 5, deve incluir um resumo escrito de forma compreensível para o público. O resumo deve conter, nomeadamente, uma secção relativa às condições de utilização do medicamento.

*Artigo 44.º*

Autorização nacional de introdução no mercado sujeita a condições

1. Uma autorização de introdução no mercado para um medicamento pode ser concedida desde que sejam satisfeitas uma ou mais das seguintes condições:

a) Adoção de determinadas medidas para garantir a utilização segura do medicamento a incluir no sistema de gestão dos riscos;

b) Realização de estudos de segurança pós-autorização;

c) Cumprimento de obrigações em matéria de registo ou notificação de suspeitas de reações adversas mais rigorosas do que as previstas no capítulo IX;

d) Quaisquer outras condições ou restrições em relação à utilização segura e eficaz do medicamento;

e) A existência de um sistema de farmacovigilância adequado;

f) A realização de estudos de eficácia pós-autorização caso surjam dúvidas relacionadas com aspetos da eficácia do medicamento que só possam ser esclarecidas depois de o medicamento ser comercializado;

g) No caso de medicamentos relativamente aos quais***, com base em fundamentos justificados constantes do relatório de avaliação,*** exista uma incerteza substancial quanto à relação entre o parâmetro de referência alternativo e os resultados esperados em termos de saúde, se pertinente e relevante para a relação benefício-risco, ***com especial atenção para as novas substâncias ativas e indicações terapêuticas,*** uma obrigação pós-autorização de fundamentar o benefício clínico; **[Alt. 157]**

h) A realização de estudos de avaliação do risco ambiental pós-autorização, a recolha de dados de monitorização ou de informações sobre a utilização, sempre que seja necessário investigar mais aprofundadamente, após a comercialização do medicamento, preocupações identificadas ou potenciais quanto aos riscos para o ambiente ou para a saúde pública, incluindo a resistência aos antimicrobianos;

i) A realização de estudos pós-autorização para melhorar a utilização segura e eficaz do medicamento;

j) Se for caso disso, a realização de estudos de validação específicos para o medicamento para substituir os métodos de controlo baseados em animais por métodos de controlo não baseados em animais.

A obrigação de realizar estudos de eficácia pós-autorização, como referido no primeiro parágrafo, alínea f), deve basear-se nos atos delegados adotados nos termos do artigo 88.º.

2. Se necessário, a autorização de introdução no mercado deve estabelecer prazos para o cumprimento das condições referidas no n.º 1, primeiro parágrafo.

*Artigo 45.º*

Autorização nacional de introdução no mercado em circunstâncias excecionais

1. Em circunstâncias excecionais, em que, no âmbito de um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento nos termos do artigo 6.º, ou de um pedido apresentado nos termos do artigo 92.º para uma nova indicação terapêutica de uma autorização de introdução no mercado existente, o requerente não puder fornecer dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento em condições normais de utilização, a autoridade competente do Estado-Membro pode, em derrogação do artigo 6.º, conceder uma autorização nos termos do artigo 43.º, sob reserva de condições específicas, se estiverem preenchidos os seguintes requisitos:

a) O requerente tiver demonstrado, no processo de pedido, que existem razões objetivas e verificáveis para não poder apresentar dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento em condições normais de utilização, com base num dos motivos enunciados no anexo II;

b) Com exceção dos dados referidos na alínea a), o processo de pedido está completo e satisfaz todos os requisitos da presente diretiva;

c) A decisão das autoridades competentes dos Estados-Membros inclui condições específicas, nomeadamente para garantir a segurança do medicamento e para assegurar que o titular da autorização de introdução no mercado notifique às autoridades competentes dos Estados-Membros qualquer incidente relacionado com a sua utilização e tome as medidas adequadas, se necessário.

2. A manutenção da nova indicação terapêutica autorizada e a validade da autorização nacional de introdução no mercado devem estar ligadas à reavaliação das condições referidas no n.º 1 após dois anos a contar da data em que a nova indicação terapêutica foi autorizada ou em que a autorização de introdução no mercado foi concedida e, posteriormente, com uma frequência baseada no risco, a determinar pelas autoridades competentes do Estado-Membro e especificada na autorização de introdução no mercado.

Esta reavaliação deve ser efetuada com base num pedido apresentado pelo titular da autorização de introdução no mercado para manter a nova indicação terapêutica autorizada ou renovar a autorização de introdução no mercado em circunstâncias excecionais.

*Artigo 46.º*

Validade e renovação da autorização de introdução no mercado

1. Sem prejuízo do disposto no n.º 4, a autorização de introdução no mercado de um medicamento deve ser válida por um período ilimitado.

Em derrogação do primeiro parágrafo, uma autorização nacional de introdução no mercado concedida nos termos do artigo 45.º, n.º 1, é válida por cinco anos e está sujeita a renovação em conformidade com o n.º 2.

Em derrogação do primeiro parágrafo, uma autoridade competente do Estado-Membro pode decidir, no momento da concessão da autorização nacional de introdução no mercado, por motivos objetiva e devidamente justificados relacionados com a segurança do medicamento, limitar a validade da autorização nacional de introdução no mercado a cinco anos.

2. O titular da autorização de introdução no mercado pode apresentar um pedido de renovação de uma autorização nacional de introdução no mercado concedida nos termos do n.º 1, segundo ou terceiro parágrafos. Esse pedido deve ser apresentado pelo menos nove meses antes de a autorização nacional de introdução no mercado deixar de ser válida.

3. Uma vez apresentado o pedido de renovação dentro do prazo previsto no n.º 2, a autorização nacional de introdução no mercado deve permanecer válida até que a autoridade competente do Estado-Membro adote uma decisão.

4. A autoridade competente do Estado-Membro pode renovar a autorização nacional de introdução no mercado com base numa reavaliação da relação benefício-risco. Uma vez renovada, a autorização de introdução no mercado deve ser válida por um período ilimitado.

*Artigo 47.º*

Recusa de uma autorização nacional de introdução no mercado

1. A autorização nacional de introdução no mercado deve ser recusada se, após verificação das informações e da documentação referidas no artigo 6.º e sob reserva dos requisitos específicos estabelecidos nos artigos 9.º a 14.º, se constatar que:

a) A relação benefício-risco não é considerada favorável;

b) O requerente não demonstrou de forma adequada ou suficiente a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento;

c) O medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada;

d) A avaliação dos riscos ambientais está incompleta ou insuficientemente ***fundamentada, e a razão para o facto de a avaliação dos riscos ambientais estar incompleta não se encontra devidamente justificada e*** fundamentada pelo requerente ou os riscos identificados na avaliação dos riscos ambientais não foram suficientemente tidos em conta pelo requerente ***ou pelas medidas de redução dos riscos tomadas pelo requerente, em conformidade com o artigo 22.º, n.º 3***; **[Alt. 158]**

***d-A) No que respeita aos medicamentos para os quais o medicamento de referência tenha recebido a sua primeira autorização de introdução no mercado antes de 30 de outubro de 2005, a autorização nacional de introdução no mercado pode ser recusada caso se considere que a avaliação dos riscos ambientais está incompleta ou não está suficientemente fundamentada e que esses medicamentos podem ser identificados como potencialmente nocivos para o ambiente;*** **[Alt. 159]**

e) A rotulagem e o folheto informativo propostos pelo requerente não estão em conformidade com o capítulo VI.

2. A autorização nacional de introdução no mercado deve ser igualmente recusada se as informações ou a documentação apresentadas em apoio do pedido não cumprirem o disposto no artigo 6.º, n.ºs 1 a 6, e nos artigos 9.º a 14.º.

3. O requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado é responsável pela exatidão das informações e da documentação apresentadas.

Secção 7

Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos pediátricos

*Artigo 48.º*

Conformidade com o plano de investigação pediátrica

1. A autoridade competente do Estado-Membro para o qual é apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado ou de alteração de uma autorização de introdução no mercado nos termos do disposto no presente capítulo ou no capítulo VIII deve verificar se o pedido cumpre os requisitos estabelecidos no artigo 6.º, n.º 5.

2. Sempre que o pedido seja apresentado de acordo com o procedimento estabelecido no presente capítulo, secções 3 e 4, cabe ao Estado-Membro de referência verificar a conformidade e, caso se justifique, solicitar parecer à Agência de acordo com o n.º 3, alínea b).

3. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano referido no artigo 148.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] pode, nos seguintes casos, ser convidado a emitir o seu parecer sobre a conformidade dos estudos realizados pelo requerente com o plano de investigação pediátrica aprovado, tal como definido no artigo 74.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]:

a) Pelo requerente, antes da apresentação de um pedido de autorização de introdução no mercado ou de alteração de uma autorização de introdução no mercado;

b) Pela autoridade competente do Estado-Membro, quando da validação de um pedido de autorização de introdução no mercado ou de alteração de uma autorização de introdução no mercado que ainda não inclua esse parecer.

4. No caso de um pedido em conformidade com o n.º 3, alínea a), o requerente não deve apresentar o seu pedido antes de o Comité dos Medicamentos para Uso Humano ter emitido o seu parecer, devendo ser anexada ao pedido uma cópia do parecer.

5. Os Estados-Membros devem ter devidamente em conta um parecer elaborado em conformidade com o n.º 3.

6. Se, durante a avaliação científica de um pedido válido de autorização de introdução no mercado ou de alteração de uma autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro concluir que os estudos não são conformes com o plano de investigação pediátrica aprovado, o medicamento em causa não será elegível para as recompensas e os incentivos previstos no artigo 86.º.

*Artigo 49.º*

Dados provenientes de um plano de investigação pediátrica

1. Sempre que seja concedida uma autorização de introdução no mercado ou uma alteração de uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o disposto no presente capítulo ou com as disposições previstas no capítulo VIII:

a) Os resultados de todos os estudos clínicos realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado, tal como referido no artigo 6.º, n.º 5, alínea a), devem ser incluídos no resumo das características do medicamento e, se for caso disso, no folheto informativo; ou

b) Qualquer isenção acordada, tal como referida no artigo 6.º, n.º 5, alíneas b) e c), deve ser registada no resumo das características do medicamento e, se for caso disso, no folheto informativo do medicamento em causa.

2. Se o pedido estiver em conformidade com todas as medidas constantes do plano de investigação pediátrica aprovado e completado e se o resumo das características do medicamento refletir os resultados dos estudos realizados de acordo com o plano de investigação pediátrica aprovado, a autoridade competente do Estado-Membro certifica na autorização de introdução no mercado a conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado e completado. ***A autoridade competente deve disponibilizar ao público as conclusões do relatório de avaliação relativo ao cumprimento do plano de investigação pediátrica aprovado e completado.*** **[Alt. 160]**

3. Pode ser apresentado, nos termos do procedimento previsto nos artigos 41.º e 42.º, um pedido relativo a novas indicações terapêuticas, incluindo indicações pediátricas, novas formas farmacêuticas, novas dosagens e novas vias de administração de medicamentos autorizados em conformidade com o disposto no presente capítulo ou no capítulo VIII e que estejam protegidos por um certificado complementar de proteção nos termos do [Regulamento (CE) n.º 469/2009 – OP: substituir a referência pelo novo instrumento, quando adotado] ou por uma patente que confira direito à obtenção de um certificado complementar de proteção.

4. O procedimento a que se refere o n.º 3 deve ser limitado à apreciação da secção específica do resumo das características do medicamento a alterar.

Capítulo IV

Classificação quanto à dispensa ao público

*Artigo 50.º*

Classificação quanto à dispensa ao público de medicamentos

1. Sempre que autorizarem a introdução de um dado medicamento no mercado, as autoridades competentes devem, aplicando os critérios estabelecidos no artigo 51.º, especificar a classificação do medicamento quanto à dispensa ao público, nomeadamente:

a) Medicamento sujeito a receita médica; ou

b) Medicamento não sujeito a receita médica.

2. As autoridades competentes podem fixar subcategorias para os medicamentos que estão sujeitos a receita médica. Nesse caso, devem especificar a seguinte classificação quanto à dispensa ao público:

a) Medicamentos sujeitos a receita médica com emissão renovável ou não;

b) Medicamentos sujeitos a uma receita médica especial;

c) Medicamentos sujeitos a receita médica «restrita», reservados a certos meios especializados.

*Artigo 51.º*

Medicamentos sujeitos a receita médica

1. Está sujeito a receita médica um medicamento que:

a) Possa constituir, direta ou indiretamente um risco, mesmo quando utilizado corretamente, se não for utilizado sob vigilância médica;

b) Seja utilizado incorretamente com frequência e em quantidade considerável, daí podendo resultar qualquer risco direto ou indireto para a saúde humana;

c) Contenha substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;

d) Seja normalmente prescrito pelo médico para ser administrado por via parentérica;

e) Seja um ***antibiótico ou qualquer outro*** antimicrobiano ***em relação ao qual exista um risco identificado de resistência antimicrobiana***; ou **[Alt. 161]**

f) Contenha uma substância ativa ~~persistente, bioacumulável e tóxica, ou muito persistente e muito bioacumulável, ou persistente, móvel e tóxica~~***, adjuvantes ou quaisquer outros ingredientes ou partes constitutivas persistentes, bioacumuláveis e tóxicos***, ou muito ~~persistente~~***persistentes*** e muito ~~móvel, para a qual~~***bioacumuláveis, ou persistentes, móveis e tóxicos, ou muito persistentes e muito móveis, para os quais*** é exigida receita médica como medida de minimização dos riscos para o ambiente, a menos que a utilização do medicamento e a segurança do doente exijam o contrário. **[Alt. 162]**

***1-A. A Comissão adota atos de execução para acrescentar outros medicamentos antimicrobianos sujeitos ao estatuto de receita médica sempre que a Agência tenha identificado um risco de resistência antimicrobiana. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.*** **[Alt. 163]**

2. Os Estados-Membros podem estabelecer condições adicionais para a prescrição de antimicrobianos, restringir a validade da receita médica e limitar as quantidades prescritas à quantidade necessária para o tratamento ou a terapia em causa ***autorizando a utilização de unidades de blíster pré-cortadas***, ou sujeitar determinados medicamentos antimicrobianos a uma receita médica especial ou a uma receita restrita. **[Alt. 164]**

***2-A. A receita para produtos antibióticos está sujeita às seguintes condições:***

***a) Os antibióticos devem ser limitados à quantidade necessária para o tratamento ou terapia em causa;***

***b) Os antibióticos devem ser receitados apenas por um período limitado para cobrir o período de risco quando sejam utilizados como profilaxia;***

***c) Caso não tenha sido realizado um teste de diagnóstico, é necessária uma justificação.*** **[Alt. 165]**

***2-B. Os Estados-Membros devem, sempre que possível, prever receitas e dispensas unitárias para o tratamento ou terapia em causa.*** **[Alt. 166]**

3. Na previsão da subcategoria de medicamentos para os quais é obrigatória uma receita médica especial, os Estados--Membros devem ter em consideração os seguintes elementos:

a) O medicamento contém, em dose não dispensada de receita, uma substância classificada como um estupefaciente ou um psicotrópico, na aceção das convenções internacionais;

b) O medicamento pode, em caso de utilização incorreta, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizado para fins ilegais; ou

c) O medicamento contém uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, possa considerar-se, por precaução, incluída no grupo referido na alínea a).

4. Na previsão da subcategoria de medicamentos sujeitos a receita médica restrita, os Estados-Membros devem ter em consideração os seguintes elementos:

a) Pelas suas características farmacológicas, pela sua novidade ou por motivos de saúde pública, o medicamento está reservado a tratamentos que só possam efetuar-se em meio hospitalar;

b) O medicamento é utilizado no tratamento de patologias cujo diagnóstico deva ser efetuado em meio hospitalar ou em estabelecimentos com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses centros;

c) O medicamento destina-se a pacientes ambulatórios mas a sua utilização pode produzir reações adversas muito graves, pelo que requer uma receita passada por um especialista e uma vigilância especial durante o tratamento;

***c-A) O risco de resistência antimicrobiana, incluindo eventuais medidas de atenuação a este respeito, decorrente da utilização do medicamento.*** **[Alt. 167]**

5. A autoridade competente pode derrogar à aplicação dos n.os 1, 3 e 4 atendendo:

a) À dose máxima única, à dose máxima diária, à dosagem, à forma farmacêutica e a determinados tipos de acondicionamento; ou

~~b) A outras circunstâncias de utilização que tenha determinado.~~ **[Alt. 168]**

6. Caso não proceda à classificação de determinado medicamento numa das subcategorias referidas no artigo 50.º, n.º 2, a autoridade competente deve, não obstante, ter em consideração os critérios estabelecidos nos n.os 3 e 4 para determinar se um medicamento deve ser classificado como medicamento sujeito a receita médica.

*Artigo 52.º*

Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os medicamentos não sujeitos a receita médica são os que não correspondem aos critérios enunciados no artigo 51.º.

*Artigo 53.º*

Lista de medicamentos sujeitos a receita médica

As autoridades competentes devem elaborar a lista dos medicamentos sujeitos a receita médica no respetivo território, especificando, se necessário, a categoria de classificação quanto à dispensa ao público. Devem atualizar esta lista anualmente.

*Artigo 54.º*

Alteração da classificação quanto à dispensa ao público

Quando cheguem ao conhecimento das autoridades competentes elementos novos, estas devem examinar e, se for caso disso, alterar a classificação quanto à dispensa ao público de um medicamento, aplicando os critérios enunciados no artigo 51.º.

*Artigo 55.º*

Proteção de dados relativamente aos elementos de prova para a alteração da classificação quanto à dispensa ao público

Quando uma alteração da classificação quanto à dispensa ao público de um medicamento tenha sido autorizada com base em ensaios não-clínicos ou estudos clínico significativos, a autoridade competente não pode fazer referência aos resultados desses ensaios ou estudos aquando do exame de um pedido de um outro requerente ou titular da autorização de introdução no mercado, para efeitos de alteração da classificação quanto à dispensa ao público da mesma substância, durante um ano após a autorização da primeira alteração.

Capítulo V

Obrigações e responsabilidades do titular da autorização de introdução no mercado

*Artigo 56.º*

Obrigações gerais

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve ser responsável pela disponibilização, no mercado, do medicamento abrangido pela autorização de introdução no mercado concedida. A designação de um representante de um titular de uma autorização de introdução no mercado não exonera o titular da autorização de introdução do mercado da sua responsabilidade jurídica.

2. O titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento colocado no mercado de um Estado-Membro deve informar a autoridade competente do Estado-Membro em causa da data de comercialização efetiva do medicamento nesse Estado-Membro, tendo em conta as diferentes apresentações autorizadas.

3. O titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento colocado no mercado de um Estado-Membro assegura, no limite das respetivas responsabilidades, o abastecimento adequado e contínuo desse medicamento aos distribuidores grossistas, às farmácias ou às pessoas autorizadas a fornecer medicamentos, de forma a satisfazer as necessidades dos doentes do Estado-Membro em causa.

As modalidades de aplicação do primeiro parágrafo devem, além disso, justificar-se por razões de proteção da saúde pública e ser proporcionais ao objetivo dessa proteção, no respeito pelas regras do Tratado, nomeadamente pelas relativas à livre circulação das mercadorias e à concorrência.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve, em todas as fases de fabrico e distribuição, garantir que as matérias-primas e os ingredientes dos medicamentos e os próprios medicamentos cumprem os requisitos da presente diretiva e, se for caso disso, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e de outros atos legislativos da União, devendo verificar o cumprimento desses requisitos.

5. No que respeita à combinação integral de um medicamento com um dispositivo médico e às combinações de um medicamento com um produto que não seja um dispositivo médico, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser responsável por todo o produto em termos de conformidade do medicamento com os requisitos da presente diretiva e do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

6. O titular da autorização de introdução no mercado deve estar estabelecido na União.

7. Sempre que considere ou tenha motivos para crer que o medicamento que disponibilizou no mercado não está em conformidade com a autorização de introdução no mercado ou com a presente diretiva e com o [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], o titular da autorização de introdução no mercado deve tomar imediatamente as medidas corretivas necessárias para repor a conformidade do medicamento em questão ou proceder à retirada ou recolha do mesmo, consoante o caso. O titular da autorização de introdução no mercado deve informar imediatamente desse facto as autoridades competentes e os distribuidores em causa.

8. A pedido, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades competentes amostras gratuitas em quantidades suficientes para permitir a realização de controlos dos medicamentos que colocou no mercado.

9. A pedido, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer à autoridade competente todos os dados relativos ao volume de vendas do medicamento e quaisquer dados que possua relacionados com o volume de prescrições.

*Artigo 57.º*

Responsabilidade pela apresentação de relatórios sobre o apoio financeiro público

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve declarar ao público qualquer apoio financeiro direto recebido de qualquer autoridade pública***, organismo com financiamento público ou organização ou fundos filantrópico ou sem fins lucrativos, independentemente da sua localização geográfica, e qualquer apoio financeiro indireto recebido de qualquer autoridade pública*** ou organismo ~~financiado por fundos públicos~~***com financiamento público da União ou dos seus Estados-Membros*** em relação a quaisquer atividades de investigação e desenvolvimento do medicamento abrangido por uma autorização de introdução no mercado nacional ou centralizada, independentemente da entidade jurídica que tenha recebido esse apoio. **[Alt. 169]**

2. No prazo de 30 dias após a concessão da autorização de introdução no mercado, o titular da autorização de introdução no mercado deve:

a) Elaborar um relatório eletrónico que indique:

i) o montante do apoio financeiro recebido e a respetiva data,

ii) a ~~autoridade pública ou o organismo financiado por fundos públicos~~***entidade*** que prestou o apoio financeiro referido na subalínea i), **[Alt. 170]**

iii) a entidade jurídica que recebeu o apoio referido na subalínea i),

***iii-A) caso seja pertinente, qualquer entidade jurídica independente junto da qual tenha obtido uma licença relativa ao medicamento ou que o tenha adquirido nas suas fases anteriores de desenvolvimento, e em que fase do processo de investigação e desenvolvimento. O titular da autorização de introdução no mercado deve, na medida do possível, incluir no relatório informações sobre o financiamento recebido, tal como referido no n.º 1, especificamente para o medicamento em causa.*** **[Alt. 171]**

b) Assegurar que o relatório eletrónico é exato e que foi auditado por um auditor externo independente;

c) Tornar o relatório eletrónico acessível ao público através de uma página Web específica;

d) Comunicar a hiperligação eletrónica para essa página Web à autoridade competente do Estado-Membro ou, se for caso disso, à Agência.

3. No caso dos medicamentos autorizados nos termos da presente diretiva, a autoridade competente do Estado-Membro deve comunicar atempadamente a hiperligação eletrónica à Agência.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve manter a hiperligação eletrónica atualizada e, se necessário, atualizar o relatório anualmente.

5. Os Estados-Membros devem tomar as medidas adequadas para garantir o cumprimento dos n.ºs 1, 2 e 4 pelo titular da autorização de introdução no mercado estabelecido no seu país.

6. A Comissão ~~pode adotar~~***adota*** atos de execução para estabelecer os princípios e o formato das informações a comunicar nos termos do n.º 2***, até... [12 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva]***. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2. **[Alt. 172]**

***6-A. A Agência disponibiliza no seu sítio Web as hiperligações para a informação comunicada à Agência em conformidade com os n.ºs 2 e 3, ordenadas, se for caso disso, por medicamento e por Estado-Membro.*** **[Alt. 173]**

*Artigo 58.º*

Rastreabilidade das substâncias utilizadas no fabrico de medicamentos

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve, sempre que necessário, assegurar a rastreabilidade de uma substância ativa, matéria-prima, excipiente ou qualquer outra substância destinada ou suscetível de estar presente num medicamento em todas as fases de fabrico e distribuição.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve poder identificar qualquer pessoa singular ou coletiva que lhe tenha fornecido uma substância ativa, uma matéria-prima, um excipiente ou qualquer outra substância destinada ou suscetível de estar presente num medicamento.

3. O titular da autorização de introdução no mercado e os seus fornecedores de uma substância ativa, matéria-prima, excipiente ou qualquer outra substância utilizada no fabrico de um medicamento devem dispor de sistemas e procedimentos que permitam que as informações referidas no n.º 2 sejam disponibilizadas, mediante pedido, às autoridades competentes.

4. O titular da autorização de introdução no mercado e os seus fornecedores devem dispor de sistemas e procedimentos que lhes permitam identificar as outras pessoas singulares ou coletivas a quem foram fornecidos os produtos referidos no n.º 2. Estas informações devem, a pedido, ser colocadas à disposição das autoridades competentes.

***Artigo 58.º-A***

***Obrigação de apresentar um pedido de fixação de preços e reembolso em todos os Estados-Membros***

***1. O titular da autorização de introdução no mercado deve, a pedido de um Estado-Membro em que a autorização de introdução no mercado seja válida, apresentar, de boa-fé e no limite das suas responsabilidades, um pedido de fixação de preços e reembolso do medicamento e, se for caso disso, negociar. Em caso de decisão positiva de autorização de introdução no mercado, em conformidade com a Diretiva 89/105/CEE, aplica-se a obrigação prevista no artigo 56.º, n.º 3, da presente diretiva, que visa assegurar um abastecimento adequado e contínuo para satisfazer as necessidades dos doentes nesse Estado-Membro. O pedido de fixação de preços e reembolso do medicamento deve ser apresentado o mais tardar 12 meses a contar da data em que o Estado-Membro apresentou o seu pedido, ou no prazo de 24 meses a contar dessa data para qualquer uma das seguintes entidades:***

***i) PME;***

***ii) Entidades que não exercem uma atividade económica («entidade sem fins lucrativos»); e***

***iii) Empresas que, no momento da concessão de uma autorização de introdução no mercado, não tenham recebido mais de cinco autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado para a empresa em causa ou, no caso de uma empresa pertencente a um grupo, para o grupo de que faz parte, desde a criação da empresa ou do grupo, consoante o que ocorrer primeiro.***

***Os prazos fixados no primeiro parágrafo do presente número são prorrogados por seis meses após a notificação do titular da autorização de introdução no mercado à autoridade competente. Nesses casos, o titular da autorização de introdução no mercado deve indicar os motivos do atraso. O titular da autorização de introdução no mercado deve proceder à notificação do cumprimento das obrigações previstas no primeiro parágrafo através do sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE, previsto no artigo 58.º-B.***

***2.*** **Para efeitos do n.º 1 do presente artigo, os Estados-Membros devem apresentar o seu pedido ou notificar que o farão posteriormente no prazo de um ano a contar da concessão da autorização de introdução no mercado. Tal deve ser notificado no sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE previsto no artigo 58.º-B da presente diretiva, e a notificação de que um pedido será apresentado numa data posterior deve ser acompanhada de uma justificação. Na sequência do pedido de fixação de preços e reembolso pelo titular da autorização de introdução no mercado, aplica-se a Diretiva 89/105/CEE. Caso um Estado-Membro não tenha respeitado os prazos fixados na Diretiva 89/105/CEE, considera se que a obrigação do titular da autorização de introdução no mercado estabelecida no presente artigo foi cumprida nesse Estado-Membro.**

***3.*** **Em derrogação do n.º 1, o titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento órfão designado ou de um medicamento de terapia avançada pode optar por cumprir as obrigações estabelecidas no n.º 1 apenas nos Estados-Membros em que a população de doentes pertinente tenha sido identificada.**

**4. Na sequência de um acordo entre um Estado-Membro e um titular de uma autorização de introdução no mercado, podem aplicar-se prazos diferentes dos estabelecidos nos n.ºs 1 e 2. Um Estado-Membro pode, após ter apresentado um pedido nos termos do n.º 1, optar por conceder uma isenção relativa a um medicamento específico, após a qual será considerada cumprida a obrigação de apresentar um pedido nesse Estado-Membro.**

***5. A Comissão adota atos delegados em conformidade com o artigo 215.º para completar a presente diretiva, especificando os critérios para a isenção dos medicamentos às obrigações estabelecidas no presente artigo com base na natureza do medicamento ou do seu mercado. Os atos delegados devem proporcionar clareza aos responsáveis pelo desenvolvimento no que diz respeito à aplicação de isenções e estabelecer requisitos relacionados com a imparcialidade e a transparência nas decisões dos atos de execução a que se refere o presente artigo. Após consulta da Agência, a Comissão adota, através de atos de execução, uma lista de produtos a excluir das obrigações previstas no presente artigo. A inclusão de um medicamento nessa lista deve, se for caso disso, ter em conta as circunstâncias relacionadas com os procedimentos de regulamentação e reembolso relativos a determinados medicamentos, ou com o facto de a administração de um medicamento na maioria dos Estados-Membros ser impraticável. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.***

***6. Se uma autorização de introdução no mercado for transferida para uma entidade jurídica diferente antes do termo do prazo referido no n.º 1, as obrigações são transferidas para o novo titular da autorização de introdução no mercado.***

***7. A Comissão estabelece, através de atos de execução, um mecanismo de conciliação para facilitar os debates entre os requerentes e os Estados-Membros, com vista à resolução de potenciais litígios relacionados com o processo de apresentação de pedidos de fixação de preços e reembolsos e respeitando os prazos estabelecidos na Diretiva 89/105/CEE. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2. Em caso de diferendo persistente entre um requerente e um Estado-Membro relativamente ao cumprimento das obrigações estabelecidas no presente artigo, a Comissão fica habilitada a adotar uma decisão juridicamente vinculativa após parecer da Agência.***

***8. O presente artigo não obsta a que o titular da autorização de introdução no mercado apresente um pedido de fixação de preços e reembolso e introduza um medicamento no mercado de um Estado-Membro sem que este tenha apresentado um pedido nos termos do n.º 1.*** **[Alt. 174]**

***Artigo 58.º-B***

*Sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE*

***1. A Comissão deve criar e manter um sistema eletrónico de notificação para a notificação do cumprimento das obrigações estabelecidas no artigo 58.º-A («sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE»). O sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE deve ser interoperável com os outros repositórios de dados de medicamentos à escala da União pertinentes.***

***2. O titular da autorização de introdução no mercado deve utilizar o sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE para notificar o cumprimento das obrigações estabelecidas no artigo 58.º-A. Nos Estados-Membros em que a autorização de introdução no mercado é válida, a autoridade nacional competente deve utilizar o sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE para indicar que o titular da autorização de introdução no mercado cumpriu as obrigações que lhe incumbem por força do artigo 58.º-A.***

***3. Até... [três anos a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão adota atos de execução para estabelecer requisitos técnicos e organizacionais. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.***

***4. Até... [cinco anos a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão avalia a viabilidade de alargar o sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE a outros domínios do processo de fixação de preços dos medicamentos, conforme estabelecido na Diretiva 89/105/CEE, e, se for caso disso, adota atos de execução para estabelecer este sistema alargado. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 214.º, n.º 2, da presente diretiva. Os dados anonimizados, agregados a nível dos Estados-Membros, provenientes do sistema de notificação de acesso aos medicamentos da UE podem ser tornados públicos para efeitos de comunicação de informações sobre o acesso nos termos do artigo 86.º-A.*** **[Alt. 175]**

*Artigo 59.º*

Colocação no mercado de medicamentos com indicações pediátricas

Sempre que um medicamento que já tenha sido introduzido no mercado para outras indicações terapêuticas seja autorizado para uma indicação pediátrica na sequência de um plano de investigação pediátrica aprovado e completado, o titular da autorização de introdução no mercado deve comercializar o medicamento tendo em conta a indicação pediátrica, no prazo de dois anos a contar da data de autorização da referida indicação, em todos os Estados-Membros em que o medicamento já esteja comercializado.

Um registo, coordenado pela Agência e disponível ao público, deve mencionar estes prazos.

*Artigo 60.º*

Interrupção da comercialização de medicamentos pediátricos

Se um medicamento for autorizado para uma indicação pediátrica e o titular da autorização de introdução no mercado tiver beneficiado das recompensas ou incentivos nos termos do artigo 86.º da presente diretiva ou do artigo 93.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e esses prazos de proteção tiverem expirado e se o titular da autorização de introdução no mercado tencionar interromper a comercialização do medicamento, o referido titular deve transferir a autorização da introdução no mercado para um terceiro ou deve autorizar um terceiro, que tenha declarado a sua intenção de continuar a comercializar o medicamento em questão, a utilizar a documentação farmacêutica, não-clínica e clínica contida no dossiê do medicamento com base no artigo 14.º.

O titular da autorização de introdução no mercado deve informar as autoridades competentes da sua intenção de interromper a comercialização do medicamento, num prazo mínimo de doze meses antes da data da interrupção. As autoridades competentes devem tornar público este facto.

*Artigo 61.º*

Responsabilidade do titular da autorização de introdução no mercado

A autorização de introdução no mercado não afeta a responsabilidade civil ou penal do titular da autorização de introdução no mercado.

Capítulo VI

Informação sobre o medicamento e rotulagem

*Artigo 62.º*

Resumo das características do medicamento

1. O resumo das características do medicamento deve conter as informações enumeradas no anexo V.

2. No que diz respeito às autorizações de introdução no mercado nos termos dos artigos 9.º e 11.º e às subsequentes alterações das mesmas, se uma ou mais indicações terapêuticas, posologias, formas farmacêuticas, modos ou vias de administração, ou qualquer outra forma de utilização do medicamento ainda estiverem abrangidas pelo direito das patentes ou por um certificado complementar de proteção dos medicamentos no momento da comercialização do medicamento genérico ou biossimilar, o requerente de uma autorização para um medicamento genérico ou biossimilar pode solicitar que esta informação não seja incluída na sua autorização de introdução no mercado.

3. Relativamente a todos os medicamentos, deve ser incluído no resumo das características do medicamento um texto normalizado em que se solicita expressamente a todos os profissionais de saúde que notifiquem todas as suspeitas de reações adversas em conformidade com o sistema nacional de notificação a que se refere o artigo 106.º, n.º 1. São possíveis outras formas de notificação, nomeadamente a notificação eletrónica, em conformidade com o artigo 106.º, n.º 1, segundo parágrafo.

*Artigo 63.º*

Princípios gerais relativos ao folheto informativo

1. Os medicamentos têm obrigatoriamente de ter um folheto informativo.

2. O folheto informativo deve ser redigido e estruturado de modo claro e compreensível, permitindo aos utentes agirem de modo adequado, se necessário com o apoio de profissionais de saúde.

3. Os Estados-Membros podem decidir ~~se o~~***que, para os medicamentos individuais, categorias de medicamentos ou para todos os medicamentos, o folheto informativo seja disponibilizado tanto em papel como em formato eletrónico ou apenas em formato eletrónico. Neste último caso, a decisão só deve ser tomada após consulta dos doentes, dos prestadores de cuidados e de outras partes interessadas pertinentes. Na ausência de tais regras específicas num Estado-Membro, um*** folheto informativo deve ser disponibilizado ~~em papel ou~~ por via eletrónica~~, ou em ambos os formatos. Na ausência de tais regras específicas num Estado-Membro, um folheto informativo~~ ***e incluído*** em formato papel ~~deve ser incluído~~ na embalagem de um medicamento. Se o folheto informativo só for disponibilizado por via eletrónica, importa garantir o direito do doente a uma cópia impressa do mesmo, mediante pedido e a título gratuito, devendo assegurar-se que a informação em formato digital é facilmente acessível a todos os doentes***, bem como redigida e estruturada de modo claro e compreensível***. **[Alt. 176]**

***3-A. Se um Estado-Membro decidir que o folheto informativo só deve ser disponibilizado por via eletrónica, os doentes devem ser informados de que têm direito a uma cópia impressa do folheto informativo.*** **[Alt. 177]**

***3-B. Se um Estado-Membro decidir que o folheto informativo deve ser disponibilizado por via eletrónica, o titular da autorização de introdução no mercado pode disponibilizar, a título voluntário, um folheto informativo em papel para além do folheto informativo em formato eletrónico.*** **[Alt. 178]**

4. Em derrogação dos n.os 1 e 2, se as informações exigidas nos artigos 64.º e 73.º forem fornecidas diretamente na embalagem exterior ou no acondicionamento primário, não deve ser obrigatório um folheto informativo.

***4-A. Em derrogação do n.º 3, quando o medicamento se destinar a ser dispensado e administrado por um profissional de saúde qualificado e não a ser auto-administrado pelo doente, o folheto informativo pode ser disponibilizado apenas por via eletrónica.*** **[Alt. 179]**

~~5. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para alterar o n.º 3, a fim de tornar obrigatória a versão eletrónica do folheto informativo. Esse ato delegado deve estabelecer igualmente o direito do doente a uma cópia impressa do folheto informativo, mediante pedido e a título gratuito. A delegação de poderes é aplicável a partir de [OP: inserir a data = cinco anos após 18 meses depois da data de entrada em vigor da presente diretiva].~~ **[Alt. 180]**

6. ***Até... [12 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva],*** a Comissão deve adotar atos de execução em conformidade com o procedimento de exame a que se refere o artigo 214.º, n.º 2, a fim de estabelecer normas comuns para a versão eletrónica do folheto informativo, o resumo das características do medicamento e a rotulagem, tendo em conta as tecnologias disponíveis. **[Alt. 181]**

***6-A. A Agência disponibiliza um sistema para incluir a informação eletrónica sobre o produto após consulta dos Estados-Membros e das partes interessadas pertinentes. O sistema deve estar disponível, o mais tardar, em... [24 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva].*** **[Alt. 182]**

7. ~~Sempre que o~~***Ao aceder ao*** folheto informativo ~~seja disponibilizado~~ por via eletrónica, deve ser garantido o direito individual à privacidade. Qualquer tecnologia que dê acesso à informação ***deve assegurar a proteção dos dados pessoais em conformidade com o Regulamento (UE) 2016/679 e a Diretiva 2002/58/CE e*** não deve permitir a identificação***, a definição de perfis*** ou a localização de pessoas, nem deve ser utilizada para fins comerciais***, incluindo atividades de publicidade e comercialização***. **[Alt. 183]**

*Artigo 64.º*

Conteúdo do folheto informativo

1. O folheto informativo deve ser elaborado em conformidade com o resumo das características do medicamento referido no artigo 62.º, n.º 1, e deve incluir as informações enumeradas no anexo VI.

2. Relativamente a todos os medicamentos, deve ser incluído um texto normalizado, solicitando expressamente aos doentes que comuniquem todas as suspeitas de reações adversas ao seu médico, farmacêutico ou profissional de cuidados de saúde, ou diretamente ao sistema nacional de notificação a que se refere o artigo 106.º, n.º 1, e que especifique as diferentes formas de notificação existentes (notificação por via eletrónica, por via postal e/ou outras), em conformidade com o artigo 106.º, n.º 1, segundo parágrafo.

3. ~~O folheto informativo deve refletir os resultados de consultas a~~***Após a consulta dos*** grupos-alvo de doentes ***e de outras partes interessadas pertinentes***, ***a Comissão adota orientações*** a fim de assegurar a ~~sua~~ legibilidade, clareza e facilidade de utilização ***do folheto informativo***. **[Alt. 184]**

*Artigo 65.º*

Conteúdo das informações na rotulagem

1. A embalagem exterior dos medicamentos ou, na sua falta, o acondicionamento primário, com exceção das embalagens referidas no artigo 66.º, n.ºs 2 e 3, deve incluir as informações enumeradas no anexo IV.

2. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º, a fim de:

a) Alterar a lista de informações estabelecida no anexo IV para ter em conta o progresso científico ou as necessidades dos doentes;

b) Complementar o anexo IV estabelecendo uma lista reduzida de informações obrigatórias que devem figurar na embalagem exterior das embalagens multilingues.

*Artigo 66.º*

Rotulagem de embalagens blíster ou de pequenos acondicionamentos primários

1. Os acondicionamentos primários não referidos nos ~~n.os~~***n.ºs*** 2 e 3 devem conter as informações previstas no anexo IV ***e permitir, a pedido das autoridades nacionais competentes, uma dispensa única, nomeadamente em caso de escassez ou de problema grave de saúde pública***. **[Alt. 185]**

2. Quando contidos em embalagens exteriores em conformidade com o disposto nos artigos 65.º e 73.º, os acondicionamentos primários sob a forma de embalagens blíster devem incluir, pelo menos, as seguintes informações:

a) O nome do medicamento;

b) O nome do titular da autorização de introdução no mercado que coloca o medicamento no mercado;

c) O prazo de validade;

d) O número do lote.

***2-A. Cada dose única da embalagem blíster deve incluir as seguintes informações na rotulagem:***

***a) O nome do medicamento, seguido da respetiva dosagem e forma farmacêutica;***

***b) Um código de matriz de dados no qual são codificadas as seguintes informações:***

***i) o Global Trading Index Number [número global de artigo comercial] (GTIN),***

***ii) o prazo de validade***

***iii) o número do lote.*** **[Alt. 186]**

3. Os pequenos acondicionamentos primários em que seja impossível mencionar as informações previstas nos artigos 65.º e 73.º devem incluir, pelo menos, as seguintes informações:

a) O nome do medicamento e, se necessário, a via de administração;

b) O modo de administração;

c) O prazo de validade;

d) O número do lote;

e) O conteúdo em peso, volume ou unidades.

*Artigo 67.º*

Dispositivos de segurança

1. Os medicamentos sujeitos a receita médica devem ser dotados dos dispositivos de segurança referidos no anexo IV, a menos que tenham sido incluídos numa lista em conformidade com o procedimento referido no n.º 2, segundo parágrafo, alínea b).

Os medicamentos não sujeitos a receita médica não devem ser dotados dos dispositivos de segurança referidos no anexo IV, a menos que, a título excecional, tenham sido incluídos numa lista em conformidade com o procedimento referido no n.º 2, segundo parágrafo, alínea b)***, ou se o titular da autorização de introdução no mercado optar por fazê-lo voluntariamente***. **[Alt. 187]**

2. A Comissão deve adotar atos delegados, em conformidade com o artigo 215.º, a fim de completar o anexo IV estabelecendo regras pormenorizadas aplicáveis aos dispositivos de segurança.

Esses atos delegados devem estabelecer:

a) As características e as especificações técnicas do identificador único dos dispositivos de segurança referidos no anexo IV que permita verificar a autenticidade dos medicamentos e identificar cada embalagem;

b) As listas dos medicamentos ou das categorias de medicamentos que, no caso dos medicamentos sujeitos a receita médica, não devem ser dotados dos dispositivos de segurança e, no caso dos medicamentos não sujeitos a receita médica, devem ser dotados dos dispositivos de segurança referidos no anexo IV;

c) Os processos de notificação à Comissão previstas no n.º 4 e um sistema rápido de avaliação e decisão sobre estas notificações para efeitos de aplicação do disposto na alínea b);

d) Os métodos de verificação dos dispositivos de segurança referidos no anexo IV por parte dos fabricantes, dos distribuidores grossistas, dos farmacêuticos e das pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público, bem como por parte das autoridades competentes;

e) Disposições sobre a criação, a gestão e a acessibilidade do sistema de repositórios, o qual deve conter informações sobre os dispositivos de segurança que permitem verificar a autenticidade e identificar os medicamentos, conforme previsto no anexo IV.

As listas mencionadas no segundo parágrafo, alínea b), devem ser elaboradas tendo em conta o risco de falsificação relacionado com os medicamentos ou categorias de medicamentos em causa. Para o efeito, aplicam-se, pelo menos, os seguintes critérios:

a) O preço e o volume de vendas do medicamento;

b) O número e a frequência de casos anteriormente notificados de medicamentos falsificados no território da União e em países terceiros e a evolução de ocorrências desse tipo em termos de quantidade e frequência;

c) As características específicas dos medicamentos em causa;

d) A gravidade das doenças que se pretende tratar;

e) Outros riscos potenciais para a saúde pública.

Os métodos referidos no segundo parágrafo, alínea d), devem permitir verificar a autenticidade de cada embalagem fornecida dos medicamentos dotados de dispositivos de segurança referidos no anexo IV e determinar o alcance dessa verificação. Ao estabelecer estes métodos é necessário ter em conta as características particulares das cadeias de abastecimento nos Estados-Membros e a necessidade de assegurar que o impacto das medidas de verificação em determinados intervenientes nas cadeias de abastecimento seja proporcionado.

Para efeitos do segundo parágrafo, alínea e), os custos do sistema de repositórios são suportados pelos titulares de autorizações de fabrico de medicamentos dotados de dispositivos de segurança.

3. Ao adotar os atos delegados referidos no n.º 2, a Comissão deve ter em devida conta, pelo menos, o seguinte:

a) A proteção de dados pessoais prevista na legislação da União;

b) Os interesses legítimos de proteção das informações comerciais de natureza confidencial;

c) A propriedade e a confidencialidade dos dados gerados pela utilização de dispositivos de segurança; e

d) A relação custo/eficácia das medidas.

4. As autoridades competentes dos Estados-Membros notificam a Comissão dos medicamentos não sujeitos a receita médica relativamente aos quais considerem existir o risco de falsificação e podem informá-la sobre medicamentos relativamente aos quais considerem não existir risco de falsificação, com base nos critérios fixados no n.º 2, segundo parágrafo, alínea b).

5. Os Estados-Membros podem, para efeitos de comparticipação ou de farmacovigilância, alargar o âmbito de aplicação do identificador único referido no anexo IV a qualquer medicamento sujeito a receita médica ou comparticipado.

6. Os Estados-Membros podem, para efeitos de comparticipação, de farmacovigilância, de farmacoepidemiologia ou de prorrogação da proteção de dados para o lançamento no mercado, utilizar as informações contidas no sistema de repositórios a que se refere o n.º 2, segundo parágrafo, alínea e).

7. Os Estados-Membros podem, para efeitos da segurança dos doentes, alargar a qualquer outro medicamento o âmbito de aplicação do dispositivo de prevenção de adulterações referido no anexo IV.

***7-A. Para efeitos de segurança dos doentes, os Estados-Membros podem decidir que os medicamentos importados ou distribuídos em paralelo sejam reacondicionados numa nova embalagem exterior.*** **[Alt. 188]**

*Artigo 68.º*

Rotulagem e folheto informativo de radionuclídeos e medicamentos radiofarmacêuticos

1. Além das regras estabelecidas no presente capítulo, a embalagem exterior e o recipiente de medicamentos que contenham radionuclídeos devem ser rotulados em conformidade com a regulamentação relativa à segurança do transporte de materiais radioativos da Agência Internacional da Energia Atómica. Além disso, a rotulagem deve ser conforme às disposições estabelecidas nos n.ºs 2 e 3.

2. O rótulo da blindagem de proteção deve incluir as informações referidas no artigo 65.º. Além disso, o rótulo da blindagem de proteção deve fornecer todas as explicações relativas aos códigos utilizados no recipiente e, se for caso disso, indicar, para uma hora e data determinadas, a quantidade de radioatividade por dose ou por recipiente e o número de cápsulas ou, para os líquidos, o número de mililitros contidos no recipiente.

3. O rótulo do recipiente deve conter as seguintes informações:

a) O número ou código do medicamento incluindo a designação ou o símbolo químico do radionuclídeo;

b) A identificação do lote e data de validade;

c) O símbolo internacional da radioatividade;

d) O nome e o endereço do fabricante;

e) A quantidade de radioatividade tal como especificado no n.º 2.

4. A autoridade competente deve verificar a inclusão de um folheto de instruções pormenorizadas no acondicionamento em embalagem de medicamentos radiofarmacêuticos, geradores de radionuclídeos, kits de radionuclídeos ou precursores de radionuclídeos. O texto do folheto deve ser estabelecido em conformidade com o artigo 64.º, n.º 1. O folheto deve também incluir quaisquer precauções a tomar pelo utilizador e pelo paciente durante a preparação e a administração do medicamento e as precauções especiais para eliminar a embalagem e o seu conteúdo não utilizado.

*Artigo 69.º*

Requisitos especiais de informação para os antimicrobianos

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar a disponibilidade de material didático para os profissionais de saúde~~, nomeadamente através dos delegados de propaganda médica como se refere no artigo 175.º, n.º 1, alínea c)~~, no que diz respeito à utilização adequada de ferramentas de diagnóstico, ensaios ou outras abordagens de diagnóstico relacionadas com agentes patogénicos resistentes aos antimicrobianos, que possam dar informações sobre a utilização do antimicrobiano. ***Qualquer material informativo deve ser compatível com o resumo das características do produto.*** **[Alt. 189]**

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve incluir na embalagem dos antimicrobianos um documento que contenha informações específicas sobre o medicamento em causa e que seja disponibilizado ao doente juntamente com o folheto informativo («cartão de sensibilização»), com informações sobre a resistência aos antimicrobianos e a utilização e eliminação adequadas de antimicrobianos.

Os Estados-Membros ~~podem decidir~~***devem assegurar*** que o cartão de sensibilização ~~seja~~***é*** disponibilizado em papel ou ***quer em papel quer*** por via eletrónica~~, ou em ambos os formatos. Na ausência de tais regras específicas num Estado-Membro, um cartão de sensibilização em formato papel deve ser incluído~~ na embalagem de um antimicrobiano. **[Alt. 190]**

3. O texto do cartão de sensibilização deve ser alinhado com o anexo VI.

***Os Estados-Membros devem introduzir sistemas adequados de eliminação de antimicrobianos a nível comunitário e informar o público em geral sobre os métodos corretos de eliminação de antimicrobianos.*** **[Alt. 191]**

***3-A. A Comissão pode adotar atos de execução que estabeleçam normas adicionais para o cartão de sensibilização após consulta da Agência. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.*** **[Alt. 192]**

*Artigo 70.º*

Legibilidade

O folheto informativo e as informações na rotulagem referidos no presente capítulo devem ser facilmente legíveis, claramente compreensíveis e indeléveis.

*Artigo 71.º*

Acessibilidade para as pessoas com deficiência

O nome do medicamento deve igualmente figurar em formato Braille na embalagem. O titular da autorização de introdução no mercado deve garantir que o folheto informativo referido no artigo 63.º está disponível a pedido de organizações de doentes, em formatos apropriados a pessoas com deficiência, incluindo as pessoas com cegueira e as pessoas com baixa visão.

*Artigo 72.º*

Requisitos de rotulagem dos Estados-Membros

1. Em derrogação do artigo 77.º, os Estados-Membros podem exigir a observância de certas regras de rotulagem do medicamento que permitam determinar:

a) O preço do medicamento;

b) As condições de reembolso pelos organismos de segurança social;

c) O regime jurídico de fornecimento ao doente, em conformidade com o capítulo IV;

d) A autenticidade e da identificação, em conformidade com o artigo 67.º, n.º 5.

2. No caso dos medicamentos para os quais tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado nos termos do artigo 5.º, os Estados-Membros, ao aplicarem o presente artigo, devem observar as orientações pormenorizadas referidas no artigo 77.º.

*Artigo 73.º*

Símbolos e pictogramas

A embalagem exterior***, o acondicionamento primário*** e o folheto informativo podem incluir símbolos ou pictogramas destinados a explicitar certas informações estabelecidas ~~no artigo~~***nos artigos*** 64.º, n.º 1, ~~e no artigo~~ 65.º ***e 69.º***, bem como outras informações compatíveis com o resumo das características do medicamento e úteis para o doente, sendo excluído todo e qualquer elemento de caráter publicitário. **[Alt. 193]**

*Artigo 74.º*

Requisitos em matéria de línguas

1. As informações previstas nos artigos 64.º e 65.º, relativas à rotulagem, devem ser redigidas numa língua ou línguas oficiais do Estado-Membro em que o medicamento é colocado no mercado, tal como especificado, para efeitos da presente diretiva, por esse Estado-Membro.

2. O disposto no n.º 1 não impede que as referidas informações sejam redigidas em várias línguas, desde que as mesmas informações constem em todas as línguas utilizadas.

3. O folheto informativo deve ser claramente legível numa língua ou línguas oficiais do Estado-Membro em que o medicamento é colocado no mercado, tal como especificado, para efeitos da presente diretiva, por esse Estado-Membro.

4. As autoridades competentes dos Estados-Membros podem igualmente conceder uma derrogação total ou parcial da obrigatoriedade de a rotulagem e o folheto informativo serem redigidos numa língua ou línguas oficiais do Estado-Membro em que o medicamento é colocado no mercado, tal como especificado, para efeitos da presente diretiva, por esse Estado-Membro. ***Sempre que uma autoridade competente conceda uma derrogação total ou parcial dos requisitos linguísticos aplicáveis ao folheto informativo em papel, o direito dos doentes a uma cópia impressa do documento na língua ou línguas oficiais do Estado-Membro deve ser garantido mediante pedido e a título gratuito***. **[Alt. 194]**

Para efeitos das embalagens multilingues, os Estados-Membros podem autorizar a utilização, na rotulagem e no folheto informativo, de uma língua oficial da União que seja comummente compreendida nos Estados-Membros em que a embalagem multilingue é comercializada.

*Artigo 75.º*

Isenções para os Estados-Membros no que diz respeito aos requisitos relativos à rotulagem e ao folheto informativo

As autoridades competentes dos Estados-Membros podem, sob reserva das medidas que considerem necessárias para proteger a saúde pública, conceder uma isenção da obrigação de as informações previstas nos artigos 64.º e 65.º figurarem na rotulagem e no folheto informativo, nos seguintes casos:

a) Se o medicamento não se destinar a ser entregue diretamente ao doente;

b) Em caso de problemas de disponibilidade do medicamento;

c) Se existirem restrições de espaço devido à dimensão da embalagem ou do folheto informativo ou no caso de embalagens ou folhetos informativos multilingues;

d) Em caso de uma emergência de saúde pública;

e) Para facilitar o acesso aos medicamentos nos Estados-Membros.

*Artigo 76.º*

Aprovação das informações contidas na rotulagem e no folheto informativo

1. Aquando do pedido de autorização de introdução no mercado, devem ser submetidas às autoridades competentes para a autorização de introdução no mercado uma ou mais reproduções da embalagem exterior e do acondicionamento primário, bem como o folheto informativo. Devem também ser fornecidos às autoridades competentes os resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes.

2. A autoridade competente não se oporá à introdução do medicamento no mercado se a rotulagem ou o folheto informativo estiverem em conformidade com as normas do presente capítulo e com as informações contidas no resumo das características do medicamento.

3. Qualquer projeto de alteração de um elemento da rotulagem ou do folheto informativo abrangido pelo presente capítulo e que não esteja relacionado com o resumo das características do medicamento deve ser submetido à apreciação das autoridades competentes. Caso estas não se pronunciem contra o projeto de alteração no prazo de 90 dias a contar da data de apresentação do pedido, o requerente pode introduzir as alterações.

4. O facto de a autoridade competente não se opor à introdução do medicamento no mercado, nos termos do n.º 2, ou à alteração da rotulagem ou do folheto informativo, nos termos do n.º 3, não afeta a responsabilidade civil do fabricante nem, se for caso disso, do titular da autorização de introdução no mercado.

*Artigo 77.º*

Orientações sobre as informações na rotulagem

A Comissão, após consulta aos Estados-Membros e às partes interessadas, formula e publica orientações pormenorizadas relativas, nomeadamente:

a) À formulação de certas advertências especiais, no que respeita a determinadas categorias de medicamentos;

***a-A) A redação relativa à utilização prudente e à eliminação segura de antimicrobianos;*** **[Alt. 195]**

b) Às necessidades específicas de informações relativas aos medicamentos não sujeitos a receita médica;

c) À legibilidade das informações constantes da rotulagem e do folheto informativo;

d) Aos métodos de identificação e autenticação dos medicamentos;

e) À lista dos excipientes que devem constar da rotulagem dos medicamentos, bem como ao modo de indicação dos referidos excipientes;

f) Às modalidades harmonizadas de aplicação do artigo 72.º.

*Artigo 78.º*

Colocação no mercado de medicamentos rotulados

Os Estados-Membros não podem proibir ou impedir a colocação no mercado de medicamentos no seu território por motivos relativos à rotulagem ou ao folheto informativo, quando estes respeitem os requisitos do presente capítulo.

*Artigo 79.º*

Não conformidade com os requisitos relativos à rotulagem e ao folheto informativo

Em caso de não cumprimento das normas do presente capítulo, as autoridades competentes dos Estados-Membros podem, após notificação do titular da autorização de introdução no mercado não seguida de cumprimento, proceder à suspensão da autorização de introdução no mercado até que a rotulagem e o folheto informativo do medicamento em causa estejam em conformidade com as normas do presente capítulo.

Capítulo VII

Proteção regulamentar, necessidades médicas não satisfeitas e recompensas para medicamentos pediátricos

*Artigo 80.º*

Proteção regulamentar dos dados e do mercado

1. Os dados referidos no anexo I, inicialmente apresentados com vista à obtenção de uma autorização de introdução no mercado, não devem ser referidos por outro requerente de uma autorização de introdução no mercado posterior durante o período determinado nos termos do artigo 81.º («período de proteção regulamentar dos dados»).

2. Um medicamento abrangido por uma autorização de introdução no mercado posterior referida no n.º 1 não pode ser colocado no mercado durante um período de dois anos após o termo dos períodos pertinentes de proteção regulamentar dos dados referidos no artigo 81.º.

***2-A. O período referido no n.º 2 do presente artigo é prorrogado por um período adicional de um ano, se o titular da autorização de introdução no mercado obtiver, durante o período de proteção de dados referido no artigo 81.º, uma autorização para uma indicação terapêutica adicional, desde que o titular da autorização de introdução no mercado tenha demonstrado, com dados de apoio, um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes. Esta prorrogação só pode ser concedida uma vez.*** **[Alt. 196]**

3. Em derrogação do n.º 1, o titular da autorização de introdução no mercado em causa pode conceder ao requerente de outra autorização de introdução no mercado uma carta de acesso aos seus dados apresentados nos termos do anexo I, tal como referido no artigo 14.º.

4. Em derrogação dos ~~n.os~~***n.ºs*** 1 e 2, se uma autoridade competente ***de um Estado-Membro*** da União tiver concedido uma licença obrigatória a uma parte ~~para fazer face a uma emergência de saúde pública~~***nas condições previstas no direito da União e em conformidade com os acordos internacionais***, a proteção dos dados e do mercado deve ser suspensa em relação a essa parte, na medida em que a licença obrigatória o exija, e durante o período de vigência da mesma ***no(s) Estado(s)-Membro(s) em que a licença obrigatória tiver sido concedida***. **[Alt. 197]**

***4-A. O titular da autorização de introdução no mercado do medicamento para o qual tenha sido concedida uma licença obrigatória deve ser informado da decisão sem demora.*** **[Alt. 198]**

5. O período de proteção de dados estabelecido no n.º 1 deve ser igualmente aplicável nos Estados-Membros em que o medicamento não estiver autorizado ou tenha deixado de estar autorizado.

*Artigo 81.º*

Períodos de proteção regulamentar dos dados

1. O período de proteção regulamentar dos dados deve ser de ~~seis anos~~***sete anos e seis meses*** a contar da data em que a autorização de introdução no mercado do medicamento em questão foi concedida em conformidade com o artigo 6.º, n.º 2. Para as autorizações de introdução no mercado que pertençam à mesma autorização global de introdução no mercado, o período de proteção dos dados deve ter início na data em que a autorização de introdução no mercado inicial foi concedida na União. **[Alt. 199]**

2. Sob reserva de uma avaliação científica por parte da autoridade competente relevante, o período de proteção dos dados referido no n.º 1 deve ser prorrogado por:

~~a) Vinte e quatro meses, se o titular da autorização de introdução no mercado demonstrar que as condições a que se refere o artigo 82.º, n.º 1, se encontram preenchidas no prazo de dois anos a contar da data em que a autorização de introdução no mercado foi concedida ou no prazo de três anos a contar dessa data para qualquer uma das seguintes entidades:~~

~~i) PME na aceção da Recomendação 2003/361/CE da Comissão,~~

~~ii) entidades que não exercem uma atividade económica («entidade sem fins lucrativos»), e~~

~~iii) empresas que, no momento da concessão de uma autorização de introdução no mercado, não tenham recebido mais de cinco autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado para a empresa em causa ou, no caso de uma empresa pertencente a um grupo, para o grupo de que faz parte, desde a criação da empresa ou do grupo, consoante o que ocorrer primeiro;~~ **[Alt. 200]**

b) ~~Seis~~***12*** meses, se o requerente da autorização de introdução no mercado demonstrar, no momento do pedido inicial de autorização de introdução no mercado, que o medicamento responde a uma necessidade médica não satisfeita, tal como referido no artigo 83.º; **[Alt. 201]**

c) Seis meses, no caso dos medicamentos que contenham uma substância ativa nova, se os ensaios clínicos que apoiam o pedido inicial de autorização de introdução no mercado utilizarem um comparador pertinente e baseado em dados concretos, em conformidade com o parecer científico fornecido pela Agência;

***c-A) Seis meses, se o titular da autorização de introdução no mercado demonstrar que uma parte significativa da investigação e desenvolvimento, incluindo pré-clínica e clínica, relacionada com o medicamento foi realizada na União e, pelo menos em parte, em colaboração com entidades públicas, incluindo institutos hospitalares universitários, centros de excelência ou bioclusters localizados na União.*** **[Alt. 202]**

~~d) Doze meses, se o titular da autorização de introdução no mercado obtiver, durante o período de proteção de dados, uma autorização para uma indicação terapêutica adicional para a qual o titular da autorização de introdução no mercado tenha demonstrado, com dados de apoio, um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes.~~ **[Alt. 203]**

No caso de uma autorização condicional de introdução no mercado concedida em conformidade com o artigo 19.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], a prorrogação referida no primeiro parágrafo, alínea b), só é aplicável se, no prazo de quatro anos a contar da concessão da autorização condicional de introdução no mercado, o medicamento tiver obtido uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 19.º, n.º 7, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

~~A prorrogação referida no primeiro parágrafo, alínea d), só pode ser concedida uma vez.~~ **[Alt. 204]**

***Até... [12 meses a contar da data de entrada em vigor do presente regulamento], a Comissão adota atos delegados em conformidade com o artigo 215.º para complementar a presente diretiva, fixando os aspetos processuais e os critérios relacionados com o primeiro parágrafo, alínea c-A), do presente número.*** **[Alt. 205]**

3. A Agência deve estabelecer as orientações científicas referidas no n.º 2, alínea c), no que diz respeito aos critérios para propor um comparador para um ensaio clínico, tendo em conta os resultados da consulta da Comissão e das autoridades ou organismos envolvidos no mecanismo de consulta referido no artigo 162.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

***3-A. A proteção regulamentar referida nos n.ºs 1 e 2 não pode exceder oito anos e seis meses.*** **[Alt. 206]**

~~*Artigo 82.º*~~

~~Prorrogação do período de proteção de dados para os medicamentos fornecidos nos Estados-Membros~~

~~1. A prorrogação do período de proteção de dados a que se refere o artigo 81.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea a), só deve ser concedida a medicamentos que sejam lançados e estejam continuamente disponíveis na cadeia de abastecimento em quantidade suficiente e nas apresentações necessárias para responder às necessidades dos doentes nos Estados-Membros em que a autorização de introdução no mercado é válida.~~

~~A prorrogação a que se refere o primeiro parágrafo é aplicável aos medicamentos aos quais tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, tal como referido no artigo 5.º, ou aos quais tenha sido concedida uma autorização nacional de introdução no mercado através do procedimento descentralizado, tal como referido no capítulo III, secção 3.~~

~~2. Para receber uma prorrogação tal como referida no artigo 81.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea a), o titular da autorização de introdução no mercado deve solicitar uma alteração da autorização de introdução no mercado em causa.~~

~~O pedido de alteração deve ser apresentado entre 34 e 36 meses após a data de concessão da autorização de introdução no mercado inicial, ou, no caso das entidades referidas no artigo 81.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea a), entre 46 e 48 meses após essa data.~~

~~O pedido de alteração deve conter documentação dos Estados-Membros em que a autorização de introdução no mercado é válida. Essa documentação deve:~~

~~a) Confirmar que as condições estabelecidas no n.º 1 foram cumpridas no seu território; ou~~

~~b) Prescindir das condições estabelecidas no n.º 1 no seu território para efeitos da prorrogação.~~

~~As decisões positivas adotadas nos termos dos artigos 2.º e 6.º da Diretiva 89/105/CEE do Conselho~~ ([48]) ~~devem ser consideradas equivalentes a uma confirmação referida no terceiro parágrafo, alínea a).~~

~~3. Para receber a documentação a que se refere o n.º 2, terceiro parágrafo, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um pedido ao Estado-Membro em causa. No prazo de 60 dias a contar do pedido do titular da autorização de introdução no mercado, o Estado-Membro deve emitir uma confirmação de conformidade ou uma declaração de não conformidade fundamentada ou, em alternativa, apresenta uma declaração de não objeção para prorrogar o período de proteção regulamentar dos dados nos termos do presente artigo.~~

~~4. Nos casos em que um Estado-Membro não tenha respondido ao pedido do titular da autorização de introdução no mercado no prazo referido no n.º 3, considera-se que foi apresentada uma declaração de não objeção.~~

~~No caso dos medicamentos aos quais tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão deve alterar a autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 47.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], a fim de prorrogar o período de proteção de dados. No caso dos medicamentos aos quais tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado de acordo com o procedimento descentralizado, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem alterar a autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 92.º, a fim de prorrogar o período de proteção de dados.~~

([48]) ~~Diretiva 89/105/CEE do Conselho, de 21 de dezembro de 1988, relativa à transparência das medidas que regulamentam a formação do preço das especialidades farmacêuticas para uso humano e a sua inclusão nos sistemas nacionais de seguro de saúde. (JO L 40 de 11.2.1989, p. 8).~~

~~5. Os representantes dos Estados-Membros podem solicitar à Comissão que debata questões relacionadas com a aplicação prática do presente artigo no âmbito do comité instituído pela Decisão 75/320/CEE do Conselho ([49]) («Comité Farmacêutico»). A Comissão pode convidar os organismos responsáveis pela avaliação das tecnologias de saúde a que se refere o Regulamento (UE) 2021/2282 ou os organismos nacionais responsáveis pela fixação de preços e reembolsos, se necessário, a participar nas deliberações do Comité Farmacêutico.~~

~~6. A Comissão, com base na experiência dos Estados-Membros e das partes interessadas relevantes, pode adotar medidas de execução relativas aos aspetos processuais delineados no presente artigo e às condições mencionadas no n.º 1. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento referido no artigo 214.º, n.º 2.~~ **[Alt. 207]**

*Artigo 83.º*

Medicamentos que respondem a uma necessidade médica não satisfeita

1. Considera-se que um medicamento responde a uma necessidade médica não satisfeita se pelo menos uma das suas indicações terapêuticas estiver relacionada com uma doença potencialmente fatal ou gravemente debilitante e se estiverem preenchidas as seguintes condições:

a) Não existe qualquer medicamento autorizado na União para essa doença ou, apesar de terem sido autorizados medicamentos para essa doença na União, a doença está associada a uma morbilidade ou mortalidade que permanece elevada;

b) A utilização do medicamento resulta numa redução significativa da morbilidade ou mortalidade da doença para a população de doentes em causa.

2. Considera-se que os medicamentos órfãos designados referidos no artigo 67.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] respondem a uma necessidade médica não satisfeita.

3. Sempre que adotar orientações científicas para a aplicação do presente artigo, a Agência deve consultar a Comissão e as autoridades ou organismos ***e partes interessadas*** referidos no artigo 162.º***, n.ºs 1 e 2, respetivamente,*** do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. **[Alt. 208]**

*Artigo 84.º*

Proteção de dados para medicamentos reposicionados

1. Deve ser concedido um período de proteção regulamentar dos dados de quatro anos a um medicamento relativamente a uma nova indicação terapêutica não autorizada anteriormente na União, desde que:

a) Tenham sido realizados estudos clínicos ou não clínicos adequados em relação à indicação terapêutica que demonstrem que a mesma apresenta um benefício clínico significativo; e

b) O medicamento seja autorizado em conformidade com os artigos 9.º a 12.º e não tenha beneficiado anteriormente de proteção de dados, ou tenham decorrido 25 anos desde a concessão da autorização inicial de introdução no mercado do medicamento em causa.

2. O período de proteção de dados a que se refere o n.º 1 só pode ser concedido uma vez para um dado medicamento.

3. Durante o período de proteção de dados a que se refere o n.º 1, a autorização de introdução no mercado deve indicar que o medicamento é um medicamento existente autorizado na União com uma indicação terapêutica adicional aprovada.

([49]) ~~Decisão do Conselho, de 20 de maio de 1975, que institui um comité farmacêutico (JO L 147 de 9.6.1975, p. 23).~~

*Artigo 85.º*

Isenção para a proteção dos direitos de propriedade intelectual

Não se deve considerar que houve infração dos direitos de patente ou dos certificados complementares de proteção nos termos do [Regulamento (CE) n.º 469/2009 – OP: substituir a referência pelo novo instrumento, quando adotado] se ~~um medicamento de referência for utilizado para os seguintes fins~~***forem realizados estudos, ensaios e outras atividades necessários para o seguinte fim***: **[Alt. 209]**

~~a)~~ ~~Estudos, ensaios e outras atividades realizadas para gerar dados para um pedido, tendo em vista:~~ **[Alt. 210]**

i) ***a obtenção de*** uma autorização de introdução no mercado ~~de medicamentos genéricos, biossimilares, híbridos ou bio-híbridos~~ e alterações subsequentes, **[Alt. 211]**

ii) ***a realização de*** uma avaliação das tecnologias da saúde na aceção do Regulamento (UE) 2021/2282, **[Alt. 212]**

iii) ***a obtenção da aprovação da*** fixação de preços e reembolsos~~;~~***, e*** **[Alt. 213]**

***iii-A)***
***os requisitos práticos subsequentes associados a essas atividades.*** **[Alt. 214]**

As atividades realizadas exclusivamente para os fins previstos ~~na alínea a) podem abranger~~***no primeiro parágrafo, abrangem, se for caso disso,*** a apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado e a oferta, o fabrico, a venda, o abastecimento, o armazenamento, a importação, a utilização e a compra de medicamentos ou processos patenteados, nomeadamente por terceiros fornecedores e prestadores de serviços. **[Alt. 215]**

Esta exceção não abrange a introdução no mercado dos medicamentos resultantes dessas atividades.

***Artigo 85.º-A***

*Não interferência dos direitos de propriedade intelectual*

***1. Os Estados-Membros devem considerar os procedimentos e decisões a que se refere o artigo 85.º como procedimentos regulamentares ou administrativos que, enquanto tais, são independentes do respeito dos direitos de propriedade intelectual.***

***2. A proteção dos direitos de propriedade intelectual não constitui um motivo válido para recusar, suspender, adiar, retirar ou revogar as decisões referidas no artigo 85.º.***

***3. O disposto nos n.ºs 1 e 2 aplica-se sem prejuízo da legislação nacional ou da União relativa à proteção dos direitos de propriedade intelectual.*** **[Alt. 216]**

*Artigo 86.º*

Recompensas para medicamentos pediátricos

1. Sempre que um pedido de autorização de introdução no mercado incluir os resultados de todos os estudos realizados em conformidade com um plano de investigação pediátrica aprovado, o titular da patente ou do certificado complementar de proteção tem direito a uma prorrogação de seis meses do período referido no artigo 13.º, n.ºs 1 e 2, do [Regulamento (CE) n.º 469/2009 – OP: substituir a referência pelo novo instrumento, quando adotado].

O primeiro parágrafo é igualmente aplicável nos casos em que a conclusão de um plano de investigação pediátrica aprovado não conduzir à autorização de uma indicação pediátrica, mas os resultados dos estudos realizados se refletirem no resumo das características do medicamento e, caso se justifique, no folheto informativo do medicamento em questão.

2. A inclusão, na autorização de introdução no mercado, da certificação referida no artigo 49.º, n.º 2, da presente diretiva ou no artigo 90.º, n.º 2, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] deve servir para efeitos de aplicação do n.º 1.

3. Sempre que se recorra aos procedimentos previstos no capítulo III, secções 3 e 4, a prorrogação de seis meses do prazo referido no n.º 1 só é concedida se o medicamento estiver autorizado em todos os Estados-Membros.

4. No caso de um pedido relativo a novas indicações terapêuticas, incluindo indicações pediátricas, novas formas farmacêuticas, novas dosagens e novas vias de administração de medicamentos autorizados que estejam protegidos por um certificado complementar de proteção nos termos do [Regulamento (CE) n.º 469/2009 – OP: substituir a referência pelo novo instrumento, quando adotado] ou por uma patente que confira direito à obtenção de um certificado complementar de proteção que resulte numa autorização de uma nova indicação pediátrica, não se aplicam os n.os 1, 2 e 3 se o requerente solicitar e obtiver a prorrogação por um ano do período de proteção da comercialização para o medicamento em causa, com o fundamento de esta nova indicação pediátrica trazer um benefício clínico significativo relativamente às terapias existentes, em conformidade com o artigo 81.º, n.º 2, primeiro parágrafo, alínea d).

***Artigo 86.º-A***

*Comunicação de informações relativas a medicamentos*

**A Comissão, em colaboração com os Estados-Membros, desenvolve indicadores para medir o acesso aos medicamentos na União. Estes indicadores baseiam-se em dados concretos, mensuráveis e revistos regularmente de modo a refletir a evolução do panorama dos cuidados de saúde na União.**

***A Comissão publica um relatório de avaliação do acesso aos medicamentos e dos obstáculos à melhoria desse acesso em cada Estado-Membro e a nível agregado da União. O relatório deve ser acessível ao público.***

***Com base no relatório, a Comissão deve criar um sítio Web específico com informações facilmente acessíveis sobre os indicadores de acesso e o acesso aos medicamentos na União, destinados ao público em geral e às partes interessadas pertinentes.***

***O relatório deve ser elaborado, pela primeira vez, até... [data do final do segundo ano a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva] e, posteriormente, de cinco em cinco anos.*** **[Alt. 217]**

Capítulo VIII

Medidas após a autorização de introdução no mercado

*Artigo 87.º*

Estudos pós-autorização impostos

1. Após a concessão de uma autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro pode impor ao titular da autorização de introdução no mercado a obrigação de:

a) Realizar um estudo de segurança pós-autorização se existirem preocupações quanto aos riscos de um medicamento autorizado. Caso as mesmas preocupações digam respeito a mais do que um medicamento, a autoridade competente do Estado-Membro, em colaboração com o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, deve encorajar os titulares das autorizações de introdução no mercado em causa a realizarem um estudo conjunto de segurança pós--autorização;

b) Realizar um estudo de eficácia pós-autorização, caso os conhecimentos sobre a doença ou a metodologia clínica indiquem que as avaliações anteriores da eficácia possam ter de ser revistas de modo significativo. A obrigação de realizar o estudo de eficácia pós-autorização deve basear-se nos atos delegados adotados nos termos do artigo 88.º, tendo em conta as orientações científicas referidas no artigo 123.º.

c) Realizar um estudo de avaliação do risco ambiental ~~pós-autorização~~***pós-autorização*** e recolher dados de monitorização ou de informações sobre a utilização, sempre que existam preocupações quanto aos riscos para o ambiente ou para a saúde pública, incluindo resistência aos antimicrobianos, devido a um medicamento autorizado ou à substância ativa correspondente***; quando o estudo de avaliação dos riscos ambientais pós-autorização incidir sobre um antimicrobiano, deve incluir dados pertinentes e comparáveis sobre o volume de vendas e a utilização por tipo de medicamentos antimicrobianos; a Agência analisa esses dados em cooperação com os Estados-Membros e com outras agências da União e publica um relatório anual; a Agência tem em conta esses dados ao adotar quaisquer orientações ou recomendações pertinentes***. **[Alt. 218]**

Caso as mesmas preocupações digam respeito a mais do que um medicamento, a autoridade competente do Estado--Membro, em colaboração com Agência, deve encorajar os titulares das autorizações de introdução no mercado em causa a realizarem um estudo conjunto de avaliação dos riscos ambientais pós-autorização.

A imposição dessa obrigação deve ser devidamente justificada e notificada por escrito, e deve incluir os objetivos e o prazo para a realização e apresentação do estudo. ***As informações sobre os estudos pós-autorização impostos devem ser registadas no Relatório Público Europeu de Avaliação do produto e numa base de dados da autoridade competente.*** **[Alt. 219]**

2. A autoridade competente do Estado-Membro deve dar ao titular da autorização de introdução no mercado a oportunidade de apresentar observações por escrito em resposta à imposição da obrigação num prazo que deve especificar, se o titular o solicitar nos 30 dias seguintes à data de receção da notificação por escrito da obrigação.

3. Com base nas observações apresentadas por escrito pelo titular da autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro retira ou confirma a obrigação. Caso a autoridade competente do Estado-Membro confirme a obrigação, a autorização de introdução no mercado é alterada a fim de incluir a obrigação como condição para a sua concessão, e, se for caso disso, o sistema de gestão dos riscos é atualizado em conformidade.

*Artigo 88.º*

Atos delegados para os estudos de eficácia pós-autorização

1. A fim de determinar as situações em que podem ser exigidos estudos de eficácia pós-autorização nos termos dos artigos 44.º e 87.º, a Comissão pode adotar, mediante atos delegados em conformidade com o artigo 215.º, medidas que complementem o disposto nos artigos 44.º e 87.º.

2. Ao adotar esses atos delegados, a Comissão atua em conformidade com o disposto na presente diretiva.

*Artigo 89.º*

Registo das condições relacionadas com as autorizações de introdução no mercado

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve incorporar todas as condições de segurança e eficácia referidas nos artigos 44.º, 45.º e 87.º no sistema de gestão dos riscos.

2. Os Estados-Membros devem informar a Agência das autorizações de introdução no mercado que tenham concedido sob as condições previstas nos artigos 44.º e 45.º e de quaisquer obrigações impostas em conformidade com o artigo 87.º.

*Artigo 90.º*

Atualização de uma autorização de introdução no mercado relacionada com o progresso científico e tecnológico

1. Após a concessão de uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o capítulo III, o titular da autorização de introdução no mercado deve, no que diz respeito aos métodos de fabrico e de controlo indicados no pedido dessa autorização de introdução no mercado, ter em conta os progressos científicos e técnicos e introduzir todas as alterações necessárias para permitir que o medicamento seja fabricado e controlado através de métodos científicos geralmente aceites.

Tais alterações devem ser sujeitas à aprovação da autoridade competente do Estado-Membro em causa.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer à autoridade competente do Estado-Membro, sem demora injustificada, quaisquer novas informações que possam implicar a alteração das informações ou da documentação a que se referem os artigos 6.º, 9.º a 13.º e 62.º, o artigo 41.º, n.º 5, o anexo I ou o anexo II.

Em particular, o titular da autorização de introdução no mercado deve, sem demora injustificada, informar a autoridade competente do Estado-Membro de todas as proibições ou restrições impostas ao titular da autorização de introdução no mercado ou a qualquer entidade com uma relação contratual com o titular da autorização de introdução no mercado pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento seja comercializado e de quaisquer outras novas informações que possam influenciar a avaliação dos benefícios e dos riscos do medicamento em questão. As informações incluem os resultados positivos e negativos dos ensaios clínicos ou de outros estudos relativos a todas as indicações terapêuticas e populações, independentemente da sua inclusão na autorização de introdução no mercado, bem como dados de utilização do medicamento, quando essa utilização estiver fora dos termos da autorização de introdução no mercado.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que os termos da autorização de introdução no mercado, incluindo o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo, se mantêm atualizados em relação aos conhecimentos científicos mais recentes e incluem as conclusões da avaliação e as recomendações publicadas no portal Web europeu dos medicamentos criado nos termos do artigo 104.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

4. A autoridade competente do Estado-Membro pode, em qualquer altura, requerer ao titular da autorização de introdução no mercado a apresentação de dados que demonstrem que a relação benefício-risco permanece favorável. O titular da autorização de introdução no mercado deve responder a esses pedidos cabalmente e dentro dos prazos fixados. O titular da autorização de introdução no mercado deve também responder cabalmente e dentro do prazo fixado a qualquer pedido de uma autoridade competente relativo à aplicação de quaisquer medidas anteriormente impostas, incluindo medidas de minimização dos riscos.

5. A autoridade competente do Estado-Membro pode, em qualquer altura, solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado a apresentação de uma cópia do dossiê principal do sistema de farmacovigilância. O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar a referida cópia no prazo máximo de sete dias a contar da receção do pedido.

6. O titular da autorização de introdução no mercado deve também responder cabalmente e dentro do prazo fixado a qualquer pedido de uma autoridade competente relativo à aplicação de quaisquer medidas anteriormente impostas em matéria de riscos para o ambiente ou para a saúde pública, incluindo a resistência aos antimicrobianos.

*Artigo 91.º*

Atualização dos planos de gestão dos riscos

1. O titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento referido nos artigos 9.º e 11.º deve apresentar às autoridades competentes dos Estados-Membros em causa um plano de gestão dos riscos e um resumo do mesmo, caso a autorização de introdução no mercado do medicamento de referência seja revogada, mas a autorização de introdução no mercado do medicamento referido nos artigos 9.º e 11.º seja mantida.

O plano de gestão dos riscos e o respetivo resumo devem ser apresentados às autoridades competentes dos Estados-Membros em causa no prazo de 60 dias a contar da revogação da autorização de introdução no mercado do medicamento de referência através de uma alteração.

2. A autoridade competente do Estado-Membro pode impor ao titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento referido nos artigos 9.º e 11.º a obrigação de apresentar um plano de gestão dos riscos e um resumo do mesmo, sempre que:

a) Tenham sido impostas medidas adicionais de minimização dos riscos relativamente ao medicamento de referência; ou

b) Tal se justifique por razões de farmacovigilância.

3. No caso referido no n.º 2, alínea a), o plano de gestão dos riscos deve ser alinhado com o plano de gestão dos riscos para o medicamento de referência.

4. A imposição da obrigação referida no n.º 3 deve ser devidamente justificada por escrito, notificada ao titular da autorização de introdução no mercado e incluir o prazo para a apresentação do plano de gestão dos riscos e do resumo através de uma alteração.

*Artigo 92.º*

Alteração de uma autorização de introdução no mercado

1. Os pedidos de alteração de uma autorização de introdução no mercado apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado devem ser apresentados eletronicamente nos formatos disponibilizados pela Agência, a menos que a alteração seja uma atualização, pelo titular da autorização de introdução no mercado, das suas informações contidas numa base de dados.

2. As alterações devem ser classificadas em diferentes categorias, consoante o nível de risco para a saúde pública e o potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão. Essas categorias vão desde alterações dos termos da autorização de introdução no mercado que, potencialmente, maior impacto têm sobre a qualidade, segurança ou eficácia do medicamento, a alterações que têm pouco ou nenhum impacto e a alterações administrativas.

3. Os procedimentos de análise dos pedidos de alteração devem ser proporcionais ao risco e ao impacto em causa. Estes procedimentos vão desde procedimentos que só permitem uma aplicação após aprovação com base numa avaliação científica completa até procedimentos que permitem uma aplicação imediata e uma notificação subsequente pelo titular da autorização de introdução no mercado à autoridade competente. Podem também incluir atualizações, por parte do titular da autorização de introdução no mercado, das suas informações contidas numa base de dados. ***Sempre que a Agência o considere justificado, devem também ser previstos procedimentos de avaliação acelerada para as alterações que se revistam de grande interesse do ponto de vista da saúde pública.*** **[Alt. 220]**

4. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar a presente diretiva, estabelecendo o seguinte:

a) As categorias referidas no n.º 2 em que as alterações devem ser classificadas;

b) Regras relativas à análise dos pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado, incluindo os procedimentos de atualização através de uma base de dados;

c) As condições para a apresentação de um único pedido para mais do que uma alteração dos termos da mesma autorização de introdução no mercado e para a mesma alteração dos termos de várias autorizações de introdução no mercado;

d) A especificação das isenções aos procedimentos de alteração nos casos em que a atualização das informações constantes da autorização de introdução no mercado referida no anexo I possa ser diretamente aplicada;

e) As condições e os procedimentos de cooperação com as autoridades competentes de países terceiros ou organizações internacionais após a análise dos pedidos de alteração dos termos da autorização de introdução no mercado.

*Artigo 93.º*

Alteração de uma autorização de introdução no mercado ao abrigo do procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo

1. Qualquer pedido do titular da autorização de introdução no mercado destinado a alterar os termos da autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no capítulo III, secções 3 e 4, deve ser apresentado a todos os Estados-Membros que tenham já autorizado o medicamento em questão. O mesmo se aplica se as autorizações iniciais de introdução no mercado tiverem sido concedidas através de procedimentos separados.

2. No caso de arbitragem submetida à Comissão, o procedimento estabelecido nos artigos 41.º e 42.º aplica-se por analogia às alterações introduzidas na autorização de introdução no mercado.

*Artigo 94.º*

Alteração das autorizações de introdução no mercado com base em estudos pediátricos

1. Com base nos estudos clínicos pediátricos pertinentes recebidos nos termos do artigo 45.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho ([50]), as autoridades competentes dos Estados-Membros podem***, na sequência de uma consulta ao titular da autorização de introdução no mercado,*** alterar a autorização de introdução no mercado do medicamento em causa em conformidade e atualizar o resumo das características do medicamento e o folheto informativo desse medicamento. As autoridades competentes devem trocar informações relativas aos estudos apresentados e, conforme adequado, às respetivas implicações para todas as autorizações de introdução no mercado em causa. **[Alt. 221]**

2. As atividades nos termos do n.º 1 devem ser completadas no prazo de cinco anos a partir de **...** [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

3. Sempre que um medicamento tenha sido autorizado nos termos do disposto no capítulo III, com base nas informações recebidas em conformidade com o artigo 91.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], as autoridades competentes dos Estados-Membros podem alterar a autorização de introdução no mercado do medicamento em causa em conformidade e atualizar o resumo das características do medicamento e o folheto informativo.

([50]) Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

4. Os Estados-Membros devem trocar informações relativas aos estudos apresentados e, conforme adequado, às respetivas implicações para todas as autorizações de introdução no mercado em causa.

5. O intercâmbio de informações é coordenado pela Agência.

*Artigo 95.º*

Procedimento de consulta no interesse da União

1. Em casos específicos em que esteja envolvido o interesse da União, os Estados-Membros e a Comissão devem submeter a questão ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano para aplicação do procedimento previsto nos artigos 41.º e 42.º antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação de uma autorização de introdução no mercado, ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, da referida autorização. Os Estados-Membros e a Comissão devem ter devidamente em conta todos os pedidos do requerente ou do titular da autorização de introdução no mercado.

Se o recurso resultar da avaliação dos dados relativos à farmacovigilância de um medicamento autorizado, a questão deve ser submetida ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância e pode ser aplicado o artigo 115.º, n.º 2. O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância deve emitir uma recomendação de acordo com o procedimento estabelecido no artigo 41.º. A recomendação final deve ser transmitida ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou ao grupo de coordenação, conforme o caso, e aplica-se o procedimento estabelecido no artigo 115.º.

No entanto, se estiver preenchido um dos critérios constantes do artigo 114.º, n.º 1, aplica-se o procedimento estabelecido nos artigos 114.º, 115.º e 116.º.

O Estado-Membro em causa ou a Comissão deve definir claramente a questão submetida à consideração do Comité e informar o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado.

Os Estados-Membros e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado devem enviar ao Comité toda a informação disponível relativa ao assunto em questão.

2. Se a questão submetida ao Comité disser respeito a uma gama de medicamentos ou a uma classe terapêutica, a Agência pode limitar o procedimento a certas partes específicas da autorização.

Nesse caso, o artigo 93.º só é aplicável aos medicamentos em questão se estes estiverem abrangidos pelos procedimentos de autorização de referidos no capítulo III, secções 3 e 4.

Se procedimento iniciado nos termos do presente artigo disser respeito a uma gama de medicamentos ou a uma classe terapêutica, os medicamentos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado pertencentes a essa gama ou classe devem ser igualmente incluídos no procedimento.

3. Sem prejuízo do n.º 1, sempre que for necessária uma ação urgente para proteger a saúde pública em qualquer etapa do procedimento, os Estados-Membros podem suspender a autorização de introdução no mercado e proibir a utilização do medicamento em questão no seu território até ser tomada uma decisão definitiva. O Estado-Membro em causa deve notificar a Comissão, a Agência e os outros Estados-Membros dos motivos dessas medidas pelo menos no dia útil seguinte.

4. Se o procedimento iniciado nos termos do presente artigo, tal como determinado em conformidade com n.º 2, incluir medicamentos autorizados abrangidos por uma autorização de introdução no mercado concedida por procedimento centralizado, a Comissão pode, caso seja necessária uma ação urgente para proteger a saúde pública, em qualquer etapa do procedimento, suspender as autorizações de introdução no mercado e proibir a utilização dos medicamentos em causa até que uma decisão definitiva seja adotada. A Comissão deve notificar a Agência e os Estados-Membros dos motivos dessas medidas pelo menos no dia útil seguinte.

Capítulo IX

Farmacovigilância

Secção 1

Disposições Gerais

*Artigo 96.º*

Sistema de farmacovigilância do Estado-Membro

1. Os Estados-Membros criam um sistema de farmacovigilância para executarem as tarefas que lhes incumbem em matéria de farmacovigilância e de participação nas atividades de farmacovigilância da União***, nomeadamente a farmacovigilância dos estudos a longo prazo de segurança e eficácia pós-autorização em crianças, incluindo, se for caso disso, os dados relativos à utilização do produto não indicada no rótulo***. **[Alt. 222]**

O sistema de farmacovigilância é utilizado para recolher informações sobre os riscos dos medicamentos para a saúde dos doentes ou do público. Estas informações dizem sobretudo respeito a reações adversas no ser humano derivados da utilização do medicamento nos termos da autorização de introdução no mercado ou fora dos termos da mesma, e a reações adversas ligadas a exposição profissional.

2. Com base no sistema de farmacovigilância referido no n.º 1, os Estados-Membros devem proceder à avaliação científica de todas as informações, ponderar opções de minimização e prevenção dos riscos e tomar as medidas regulamentares necessárias relativas à autorização de introdução no mercado. Devem realizar uma auditoria regular do seu sistema de farmacovigilância e tomar medidas corretivas, se necessário.

3. Cada Estado-Membro designa uma autoridade competente para a execução das tarefas de farmacovigilância.

4. A Comissão pode solicitar aos Estados-Membros que participem, sob a coordenação da Agência, na harmonização e normalização de medidas técnicas de farmacovigilância a nível internacional.

*Artigo 97.º*

Responsabilidades dos Estados-Membros pelas atividades de farmacovigilância

1. Os Estados-Membros devem:

a) Tomar todas as medidas adequadas para incentivar os doentes, os médicos, os farmacêuticos e outros profissionais de saúde a notificarem as suspeitas de reações adversas à autoridade competente do Estado-Membro e podem envolver as organizações representativas dos consumidores, dos doentes e dos profissionais de saúde nessas tarefas se for caso disso;

b) Facilitar a notificação dessas suspeitas pelos doentes pondo à sua disposição, para além de meios de declaração em linha, outros modos de declaração;

c) Tomar todas as medidas adequadas para obter dados precisos e verificáveis para a avaliação científica das notificações de suspeitas de reações adversas;

d) Assegurar que o público disponha, em tempo útil, de informações importantes sobre questões de farmacovigilância relativas à utilização de determinado medicamento, mediante a respetiva publicação no portal Web e através de outros meios públicos de informação conforme necessário;

e) Assegurar, através de métodos de recolha de informações e, se necessário, através do acompanhamento das notificações de suspeitas de reações adversas, que sejam tomadas todas as medidas apropriadas para identificar claramente todos os medicamentos biológicos receitados, dispensados ou vendidos no seu território que sejam alvo de uma notificação de suspeita de reações adversas, tendo na devida conta o nome do medicamento e o número do lote;

***e-A) Facilitar a proteção dos doentes em relação a acontecimentos adversos através do desenvolvimento e execução de planos para a administração e o manuseamento seguros dos medicamentos, que podem incluir a utilização de sistemas digitais de segurança da medicação em hospitais e em contextos de cuidados ambulatórios.*** **[Alt. 223]**

2. Para efeitos do n.º 1, alíneas a) e e), os Estados-Membros podem impor obrigações específicas a médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde.

*Artigo 98.º*

Delegação de tarefas de farmacovigilância pelos Estados-Membros

1. Os Estados-Membros podem delegar as tarefas que lhes tenham sido confiadas nos termos do presente capítulo noutro Estado-Membro, mediante acordo por escrito deste último. Nenhum Estado-Membro pode representar mais do que um Estado-Membro.

2. O Estado-Membro delegante comunica esta delegação por escrito à Comissão, à Agência e aos demais Estados-Membros. O Estado-Membro delegante e a Agência publicam essa informação.

*Artigo 99.º*

Sistema de farmacovigilância do titular da autorização de introdução no mercado

1. Para o cumprimento das suas tarefas de farmacovigilância, os titulares de autorizações de introdução no mercado devem aplicar um sistema de farmacovigilância equivalente ao sistema de farmacovigilância do Estado-Membro relevante referido no artigo 96.º, n.º 1.

2. Com base no sistema de farmacovigilância referido no artigo 96.º, n.º 1, os titulares de autorizações de introdução no mercado devem proceder à avaliação científica de todas as informações, ponderar opções de minimização e prevenção dos riscos e tomar as medidas regulamentares necessárias.

3. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem efetuar auditorias periódicas dos seus sistemas de farmacovigilância. Registam no dossiê principal do sistema de farmacovigilância as conclusões principais dessa auditoria e, com base nessas conclusões, asseguram a elaboração e a execução de um plano de medidas corretivas adequado. Depois de todas as medidas corretivas terem sido executadas, as menções registadas podem ser retiradas.

4. No âmbito do sistema de farmacovigilância, os titulares de autorizações de introdução no mercado devem:

a) Dispor, de modo permanente e contínuo, de uma pessoa devidamente qualificada responsável pela farmacovigilância;

b) Gerir e disponibilizar a pedido de uma autoridade competente o dossiê principal do sistema de farmacovigilância;

c) Aplicar um sistema de gestão dos riscos para cada medicamento;

d) Monitorizar os resultados das medidas de minimização dos riscos previstas no plano de gestão dos riscos nos termos do artigo 21.º ou que estejam estabelecidas como condições para a autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 44.º e 45.º e quaisquer obrigações impostas em conformidade com o artigo 87.º;

e) Atualizar o sistema de gestão de riscos e monitorizar os dados de farmacovigilância para determinar se existem novos riscos ou se os riscos se alteraram, ou se existem alterações na relação benefício-risco dos medicamentos.

5. A pessoa qualificada referida no n.º 4, alínea a) deve residir e exercer a sua atividade na União, e ser responsável pela criação e manutenção do sistema de farmacovigilância. O titular da autorização de introdução no mercado deve comunicar o nome e as coordenadas da pessoa qualificada à autoridade competente do Estado-Membro e à Agência.

6. O titular da autorização de introdução no mercado deve designar, a pedido da autoridade competente de um Estado-Membro, uma pessoa de contacto para questões de farmacovigilância nesse Estado-Membro, que deve apresentar um relatório à pessoa qualificada referida no n.º 4, alínea a).

*Artigo 100.º*

Sistema de gestão dos riscos

1. Em derrogação do artigo 99.º, n.º 4, alínea c), não é exigida aos titulares de autorizações de introdução no mercado concedidas antes de 21 de julho de 2012 a aplicação de um sistema de gestão dos riscos para cada medicamento.

2. A autoridade competente de um Estado-Membro pode impor ao titular de uma autorização nacional de introdução no mercado a obrigação de aplicar um sistema de gestão dos riscos, tal como referido no artigo 99.º, n.º 4, alínea c), caso os riscos que afetam a relação benefício-risco de um medicamento autorizado suscitem preocupação. Nesse contexto, a autoridade competente de um Estado-Membro exige igualmente ao titular da autorização de introdução no mercado que apresente um plano gestão dos riscos para o sistema de gestão dos riscos que tenciona introduzir para o medicamento em questão.

3. As obrigações referidas no n.º 2, devem ser devidamente justificadas e notificada por escrito, e devem incluir o prazo de apresentação do plano de gestão dos riscos.

4. A autoridade competente de um Estado-Membro deve dar ao titular da autorização de introdução no mercado a oportunidade de apresentar observações por escrito em resposta à imposição da obrigação num prazo que deve especificar, se o titular o solicitar nos 30 dias seguintes à data de receção da notificação por escrito da obrigação.

5. Com base nas observações apresentadas por escrito pelo titular da autorização de introdução no mercado, a autoridade competente de um Estado-Membro retira ou confirma a obrigação. Se a autoridade competente de um Estado-Membro confirmar a obrigação, a autorização de introdução no mercado é alterada em conformidade, a fim de ter em conta as medidas a integrar no sistema de gestão dos riscos como condições para a autorização de introdução no mercado referidas no artigo 44.º, alínea a).

*Artigo 101.º*

Fundos para as atividades de farmacovigilância

1. A gestão dos fundos destinados às atividades de farmacovigilância, ao funcionamento das redes de comunicação e à fiscalização do mercado está sujeita ao controlo permanente das autoridades competentes dos Estados-Membros, a fim de garantir a sua independência na realização dessas atividades de farmacovigilância.

2. O n.º 1 não obsta a que as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros cobrem taxas aos titulares de autorizações de introdução no mercado pela realização das atividades de farmacovigilância, desde que a independência na realização dessas atividades de farmacovigilância seja rigorosamente salvaguardada.

Secção 2

Transparência e comunicação

*Artigo 102.º*

Portal Web nacional

1. Cada Estado-Membro cria e gere um portal Web nacional dos medicamentos que deve estar ligado ao portal Web europeu dos medicamentos criado nos termos do artigo 104.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. Nos portais Web nacionais dos medicamentos, os Estados-Membros publicam pelo menos o seguinte:

a) Relatórios de avaliação públicos, juntamente com o respetivo resumo;

b) Resumos das características do medicamento e folhetos informativos;

***b-A) O resultado da avaliação da ARA, incluindo os dados apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado, em conformidade com o artigo 22.º, n.º 7-A, e o artigo 29.º, n.º 4-A;*** **[Alt. 224]**

c) Resumos dos planos de gestão dos riscos para medicamentos abrangidos por uma autorização nacional de introdução no mercado em conformidade com o capítulo III;

d) Informações sobre as diferentes formas de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos às autoridades competentes dos Estados-Membros pelos profissionais de saúde e pelos doentes, incluindo os formulários estruturados acessíveis na Web referidos no artigo 102.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto];

***d-A) Se for caso disso, informações relacionadas com antimicrobianos, em conformidade com o artigo 17.º, n.º 2, e o artigo 29.º, n.º 4-A;*** **[Alt. 225]**

***d-B) Se for caso disso, o cartão de sensibilização com informações sobre a resistência antimicrobiana e a utilização e eliminação adequadas de antimicrobianos;*** **[Alt. 226]**

***d-C) Relatórios periódicos atualizados de segurança;* [Alt. 227]**

***d-D) Informações sobre a situação de escassez dos medicamentos, tal como referido no artigo 121.º, n.º 1, alínea b), do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].* [Alt. 228]**

2. Os resumos a que se refere o n.º 2, alínea c), devem incluir, se for caso disso, uma descrição das medidas adicionais de minimização dos riscos.

*Artigo 103.º*

Publicação de avaliações

A Agência disponibiliza ao público as conclusões finais da avaliação, as recomendações, os pareceres e as decisões referidas nos artigos 107.º a 116.º no portal Web europeu dos medicamentos.

*Artigo 104.º*

Anúncios públicos

1. Assim que o titular da autorização de introdução no mercado decidir divulgar ao grande público informações sobre questões de farmacovigilância relativas à utilização de um medicamento e, em qualquer caso, antes de fazer essa divulgação ou em simultâneo com ela, deve avisar as autoridades competentes dos Estados-Membros, a Agência e a Comissão.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que as informações destinadas ao público sejam apresentadas de forma objetiva e não sejam enganosas.

3. Com exceção dos casos em que a proteção da saúde pública exija uma informação pública urgente, os Estados-Membros, a Agência e a Comissão informam-se mutuamente com pelo menos 24 horas de antecedência antes de divulgarem informações sobre questões de farmacovigilância ao público.

4. No que se refere a substâncias ativas contidas em medicamentos autorizados em mais de um Estado-Membro, a Agência é responsável pela coordenação das atividades das autoridades competentes dos Estados-Membros em matéria de comunicados de segurança e dos respetivos calendários de disponibilização ao público.

5. Sob a coordenação da Agência, os Estados-Membros envidam os seus melhores esforços para chegarem a acordo sobre comunicados conjuntos relacionados com a segurança do medicamento em causa e sobre os respetivos calendários de difusão. A pedido da Agência, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância presta aconselhamento sobre os comunicados de segurança em causa.

6. Ao disponibilizarem ao público as informações referidas nos n.ºs 2 e 3, a Agência ou as autoridades competentes dos Estados-Membros devem suprimir todos os dados pessoais ou dados comerciais de natureza confidencial, a menos que seja necessário divulgá-los ao público para a proteção da saúde pública.

Secção 3

Registo e notificação de suspeitas de reações adversas

*Artigo 105.º*

Registo e notificação de suspeitas de reações adversas pelo titular da autorização de introdução no mercado

1. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem registar todas as suspeitas de reações adversas na União ou em países terceiros de que tenham conhecimento, quer tenham sido assinaladas espontaneamente por doentes ou por profissionais de saúde, ou tenham ocorrido no âmbito de estudos pós-autorização, incluindo os dados relacionado com a utilização do produto não indicada no rótulo.

Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem garantir que estas notificações se encontrem disponíveis num único ponto na União.

Em derrogação do primeiro parágrafo, as suspeitas de reações adversas ocorridas no âmbito de ensaios clínicos devem ser registadas e notificadas em conformidade com o Regulamento (UE) n.º 536/2014.

2. Os titulares de autorizações de introdução no mercado não podem recusar-se a tomar em consideração notificações de suspeitas de reações adversas enviadas por via eletrónica ou por qualquer outra via adequada por doentes***, cuidadores ou outras pessoas pertinentes, como membros da família,*** ou profissionais de saúde. **[Alt. 229]**

3. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem transmitir por via eletrónica à base de dados e à rede de tratamento de dados referida no artigo 101.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] («base de dados Eudravigilance») informações sobre todas as suspeitas de reações adversas graves ocorridas na União e em países terceiros no prazo de 15 dias a contar do dia seguinte àquele em que o titular da autorização de introdução mercado em questão teve conhecimento do sucedido.

Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem transmitir por via eletrónica à base de dados Eudravigilance informações sobre todas as suspeitas de reações adversas sem gravidade ocorridas na União no prazo de 90 dias a contar do dia seguinte àquele em que o titular da autorização de introdução mercado em questão teve conhecimento do sucedido.

No caso de medicamentos que contenham as substâncias ativas referidas na lista de publicações monitorizadas pela Agência nos termos do artigo 105.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], os titulares de autorizações de introdução no mercado não precisam de notificar a base de dados Eudravigilance das suspeitas de reações adversas incluídas na literatura médica repertoriada, mas devem monitorizar a restante literatura médica e notificar todas as suspeitas de reações adversas nela registadas.

4. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem estabelecer procedimentos destinados a obter dados precisos e verificáveis para a avaliação científica das notificações de suspeitas de reações adversas. Devem coligir também as informações recebidas no âmbito do acompanhamento das notificações e comunicar as atualizações à base de dados Eudravigilance.

5. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem colaborar com a Agência e com as autoridades competentes dos Estados-Membros na deteção de duplicações das notificações de suspeitas de reações adversas.

6. O presente artigo aplica-se *mutatis mutandis* às empresas que fornecem medicamentos utilizados em conformidade com o artigo 3.º, n.º 1 ou n.º 2.

*Artigo 106.º*

Registo e notificação de suspeitas de reações adversas pelos Estados-Membros

1. Os Estados-Membros devem registar todas as suspeitas de reações adversas ocorridas no seu território e que lhes tenham sido assinaladas por doentes ou profissionais de saúde. Tal inclui todos os medicamentos autorizados e medicamentos utilizados em conformidade com o artigo 3.º, n.º 1 ou n.º 2. Os Estados-Membros devem envolver os doentes e os profissionais de saúde, conforme adequado, no acompanhamento de todas as notificações recebidas a fim de cumprirem o artigo 97.º, n.º 1, alíneas c) e e)***, e devem procurar informar diretamente as partes interessadas que tenham comunicado uma suspeita de reação adversa a um medicamento sobre as decisões tomadas em matéria de segurança do medicamento***. **[Alt. 230]**

Os Estados-Membros devem certificar-se de que as notificações de tais reações possam ser feitas através dos portais Web nacionais dos medicamentos, ou por qualquer outro meio.

2. No caso de notificações apresentadas pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, os Estados-Membros em cujo território se verificou a suspeita de reações adversas podem envolver os titulares das autorizações de introdução no mercado no acompanhamento das notificações.

3. Os Estados-Membros devem colaborar com a Agência e com os titulares de autorizações de introdução no mercado na deteção de duplicações das notificações de suspeitas de reações adversas.

4. No prazo de 15 dias a contar da receção das notificações de suspeitas de reações adversas graves referidas no n.º 1, os Estados-Membros enviam-nas por via eletrónica à base de dados Eudravigilance.

No prazo de 90 dias a contar da receção das notificações referidas no n.º 1, os Estados-Membros devem enviar as notificações de suspeitas de reações adversas sem gravidade por via eletrónica à base de dados Eudravigilance.

Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem ter acesso aos relatórios referidos no presente número através da base de dados Eudravigilance.

5. Os Estados-Membros devem garantir que as notificações de suspeitas de reações adversas resultantes de erros***, nomeadamente*** associados à utilização***, administração e dispensa*** de um medicamento***, por profissionais,*** de que tenham tido conhecimento sejam comunicadas à base de dados Eudravigilance e às autoridades, órgãos, organizações ou instituições responsáveis pela segurança dos doentes no Estado-Membro em causa. Garantem ainda que, no Estado-Membro em causa, as autoridades responsáveis pelos medicamentos sejam informadas de quaisquer suspeitas de reações adversas assinaladas a qualquer outra autoridade nesse Estado-Membro. Estas notificações devem ser adequadamente identificadas nos formulários referidos no artigo 102.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. **[Alt. 231]**

***5-A. As notificações de reações adversas resultantes de administração ou dispensa incorretas de um medicamento devem estar disponíveis na base de dados Eudravigilance e ser incluídas nos relatórios periódicos atualizados de segurança. Se for caso disso, os Estados-Membros tomarão medidas corretivas para alcançar elevados padrões de segurança dos medicamentos nos contextos de saúde, após consulta dos profissionais de saúde e de outras partes interessadas pertinentes.*** **[Alt. 232]**

6. A menos que se justifique por razões fundadas em atividades de farmacovigilância, os Estados-Membros não podem impor aos titulares de autorizações de introdução no mercado obrigações adicionais de notificação de suspeitas de reações adversas.

Secção 4

Relatórios periódicos de segurança

*Artigo 107.º*

Relatórios periódicos de segurança

1. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem apresentar à Agência relatórios periódicos de segurança que incluam:

a) Resumos de dados relevantes para a relação benefício-risco do medicamento, incluindo os resultados de todos os estudos que considerem o seu impacto potencial na autorização de introdução no mercado;

b) Uma avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento;

c) Todos os dados relativos ao volume de vendas do medicamento e todos os dados na posse do titular da autorização de introdução no mercado relativos ao volume das receitas médicas, incluindo uma estimativa da população exposta ao medicamento.

Os dados fornecidos em conformidade com o primeiro parágrafo, alínea c), devem diferenciar entre as vendas e os volumes gerados na União e os gerados fora da União.

2. A avaliação referida no n.º 1, primeiro parágrafo, alínea b), deve basear-se em todos os dados disponíveis, incluindo os dados de ensaios clínicos em indicações terapêuticas e populações não autorizadas.

Os relatórios periódicos de segurança devem ser apresentados por via eletrónica.

3. A Agência deve disponibilizar os relatórios referidos no n.º 1 às autoridades competentes dos Estados-Membros, aos membros do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano e ao grupo de coordenação através do repositório referido no artigo 103.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

***3-A. A Agência ou as autoridades nacionais competentes, conforme adequado, devem disponibilizar ao público os relatórios referidos no n.º 1, alíneas a) e b).*** **[Alt. 233]**

4. Em derrogação do n.º 1, os titulares de autorizações de introdução no mercado para os medicamentos referidos nos artigos 9.º ou 13.º, e os titulares de registos de medicamentos referidos no artigo 126.º ou no artigo 134.º, n.º 1, só têm de apresentar à autoridade competente relatórios periódicos de segurança para esses medicamentos nos seguintes casos:

a) Se essa obrigação figurar como condição na autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 44.º ou 45.º; ou

b) A autoridade competente apresentar um pedido nesse sentido com base em dúvidas quanto aos dados relativos à farmacovigilância ou devido à falta de relatórios periódicos de segurança sobre uma substância ativa depois da concessão da autorização de introdução no mercado.

Os relatórios de avaliação dos relatórios periódicos de segurança referidos no primeiro parágrafo devem ser comunicados ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, que verifica se é necessário um único relatório de avaliação para todas as autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contêm a mesma substância ativa e comunica as suas conclusões ao grupo de coordenação ou ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano, a fim de aplicar os procedimentos estabelecidos no artigo 108.º, n.º 4, e no artigo 110.º.

*Artigo 108.º*

Frequência dos relatórios periódicos de segurança

1. A frequência da apresentação dos relatórios periódicos de segurança deve ser especificada na autorização de introdução no mercado.

As datas de apresentação conformes com a frequência especificada devem ser calculadas a partir da data da autorização de introdução no mercado.

2. Os titulares de autorizações de introdução no mercado concedidas antes de 21 de julho de 2012, e para as quais não estejam estabelecidas condições relativas à frequência e às datas de apresentação dos relatórios periódicos de segurança, devem apresentar esses relatórios em conformidade com o segundo parágrafo, até que outra frequência ou outras datas de apresentação dos relatórios sejam estabelecidas na autorização de introdução no mercado ou determinadas em conformidade com os n.ºs 4, 5 e 6.

Os relatórios periódicos de segurança devem ser entregues às autoridades competentes assim que estas os solicitem:

a) Se o medicamento não tiver sido ainda introduzido no mercado, pelo menos de seis em seis meses a contar da autorização de introdução no mercado e até à introdução no mercado;

b) Se o medicamento tiver sido introduzido no mercado, pelo menos de seis em seis meses durante os primeiros dois anos a contar da primeira introdução no mercado, uma vez por ano nos dois anos seguintes e, em seguida, de três em três anos.

3. O n.º 2 aplica-se também aos medicamentos autorizados apenas num Estado-Membro e aos quais não se aplique o n.º 4.

4. No caso de medicamentos sujeitos a diferentes autorizações de introdução no mercado e que contenham a mesma substância ativa ou a mesma combinação de substâncias ativas, a frequência e as datas de apresentação dos relatórios periódicos de segurança, decorrentes da aplicação dos n.ºs 1 e 2, podem ser alteradas e harmonizadas a fim de possibilitar uma avaliação única, a efetuar no quadro de um procedimento de partilha das tarefas relativas aos relatórios periódicos de segurança, e para fixar uma data de referência da União a partir da qual se calculam as datas de apresentação.

Após consulta do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, esta frequência harmonizada para a apresentação dos relatórios e a data de referência da União podem ser determinadas por uma das seguintes entidades:

a) O Comité dos Medicamentos para Uso Humano, se pelo menos uma das autorizações de introdução no mercado relativas aos medicamentos que contêm a substância ativa em causa tiver sido concedida nos termos do procedimento centralizado previsto no artigo 3.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004];

b) O grupo de coordenação, nos casos não referidos na alínea a).

A frequência harmonizada para a apresentação dos relatórios determinada nos termos do primeiro e do segundo parágrafos deve ser disponibilizada ao público pela Agência. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem apresentar um pedido de alteração correspondente da autorização de introdução no mercado.

5. Para efeitos do n.º 4, a data de referência da União para medicamentos que contenham a mesma substância ativa ou a mesma combinação de substâncias ativas deve ser uma das seguintes:

a) A data em que foi concedida a primeira autorização de introdução no mercado na União de um medicamento que contenha essa substância ativa ou essa combinação de substâncias ativas;

b) Se a data referida na alínea a) não puder ser apurada, a primeira das datas conhecidas das autorizações de introdução no mercado de um medicamento que contenha essa substância ativa ou essa combinação de substâncias ativas.

6. Os titulares de autorizações de introdução no mercado podem pedir ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou ao grupo de coordenação, conforme o caso, que determine as datas de referência da União ou que altere a frequência de apresentação dos relatórios de segurança por um dos seguintes motivos:

a) Por motivos de saúde pública;

b) Para evitar duplicações das avaliações;

c) Por questões de harmonização internacional.

Os pedidos devem ser apresentados por escrito e devidamente justificados. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou o grupo de coordenação, depois de consultarem o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, devem aprovar ou rejeitar os pedidos. A Agência deve divulgar ao público qualquer alteração das datas ou da frequência de apresentação dos relatórios periódicos de segurança. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem apresentar um pedido para uma alteração correspondente da autorização de introdução no mercado.

7. A Agência deve publicar uma lista das datas de referência da União e da frequência da apresentação dos relatórios de segurança no portal Web europeu dos medicamentos.

Toda e qualquer alteração das datas de apresentação e da frequência dos relatórios de segurança especificadas na autorização de introdução no mercado por força dos n.os 4, 5 e 6 produz efeitos quatro meses depois da data de publicação referida no primeiro parágrafo.

*Artigo 109.º*

Avaliação dos relatórios periódicos de segurança

As autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros devem avaliar os relatórios periódicos de segurança a fim de determinar se existem novos riscos ou se os riscos se alteraram, ou se existem alterações na relação benefício-risco dos medicamentos.

*Artigo 110.º*

Avaliação única dos relatórios periódicos de segurança

1. Deve ser efetuada uma avaliação única dos relatórios periódicos de segurança relativamente a medicamentos autorizados em mais de um Estado-Membro e, nos casos referidos no artigo 108.º, n.os 4, 5 e 6, relativamente a todos os medicamentos que contenham a mesma substância ativa ou a mesma combinação de substâncias ativas e para os quais tenham sido estabelecidas a data de referência da União e a frequência de apresentação dos relatórios periódicos de segurança.

A avaliação única deve ser feita por um dos seguintes:

a) Um Estado-Membro nomeado pelo grupo de coordenação, se nenhuma das autorizações de introdução no mercado tiver sido concedida em conformidade com o procedimento centralizado previsto no artigo 3.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto];

b) Um relator nomeado pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, se pelo menos uma das autorizações de introdução no mercado tiver sido concedida em conformidade com o procedimento centralizado previsto no artigo 3.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

Ao selecionar o Estado-Membro nos termos do segundo parágrafo, alínea a) do segundo parágrafo, o grupo de coordenação deve ter em conta a eventual designação de um Estado-Membro de referência, em conformidade com o capítulo III, secções 3 e 4.

2. O Estado-Membro ou o relator, conforme o caso, devem elaborar um relatório de avaliação no prazo de 60 dias a contar da receção do relatório periódico de segurança e enviá-lo à Agência e aos Estados-Membros em causa. A Agência deve enviar o relatório ao titular da autorização de introdução no mercado.

No prazo de 30 dias após a receção do relatório de avaliação, os Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado podem apresentar as suas observações à Agência e ao relator ou ao Estado-Membro.

3. Depois de receberem as observações referidas no n.º 2, o relator ou o Estado-Membro devem atualizar o relatório de avaliação no prazo de 15 dias, tendo em conta as observações apresentadas, e transmiti-lo ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância. Na sua reunião seguinte, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância deve adotar o relatório de avaliação, com ou sem alterações, e emitir uma recomendação. A recomendação deve mencionar as posições divergentes e expor os motivos em que estas se baseiam. A Agência deve incluir o relatório de avaliação adotado e a recomendação no repositório criado nos termos do artigo 103.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e transmiti-los ao titular da autorização de introdução no mercado.

*Artigo 111.º*

Ação regulamentar relativa aos relatórios periódicos de segurança

Na sequência da avaliação dos relatórios periódicos de segurança referidos no artigo 107.º, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem ponderar se é necessária uma ação relativa à autorização de introdução no mercado do medicamento em causa e devem manter, alterar, suspender ou revogar as autorizações de introdução no mercado conforme adequado.

*Artigo 112.º*

Procedimento para a ação regulamentar relativa aos relatórios periódicos de segurança

1. No caso de uma avaliação única de relatórios periódicos de segurança em conformidade com o artigo 110.º, n.º 1, que recomende medidas relativas a mais do que uma autorização de introdução no mercado que não inclua nenhuma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, o grupo de coordenação, no prazo de 30 dias a contar da receção do relatório do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, deve analisar o relatório e adotar um parecer sobre a manutenção, a alteração, a suspensão ou a revogação das autorizações de introdução no mercado em causa, incluindo um calendário para a execução do parecer.

2. Se, no seio do grupo de coordenação, os Estados-Membros chegarem a acordo quanto às medidas a tomar por consenso, o presidente deve registar o acordo e enviá-lo ao titular da autorização de introdução no mercado e aos Estados--Membros. Os Estados-Membros devem adotar as medidas necessárias para manter, alterar, suspender ou revogar as autorizações de introdução no mercado em conformidade com o calendário de execução estabelecido no acordo.

Em caso de alteração, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar às autoridades competentes dos Estados-Membros um pedido adequado de alteração, incluindo um sumário atualizado das características do medicamento e um folheto informativo atualizado, dentro do calendário de execução estabelecido.

Caso não se chegue a um acordo por consenso, a posição da maioria dos Estados-Membros representados no grupo de coordenação deve ser comunicada à Comissão, que aplica o procedimento previsto no artigo 42.º.

Se o acordo alcançado pelos Estados-Membros representados no grupo de coordenação ou a posição da maioria dos Estados-Membros divergirem da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o grupo de coordenação deve anexar ao acordo ou à posição maioritária uma explicação detalhada das razões científicas que explicam as diferenças, juntamente com a recomendação.

3. No caso de uma avaliação única de relatórios periódicos de segurança em conformidade com o artigo 110.º, n.º 1, que recomende medidas relativas a mais do que uma autorização de introdução no mercado que inclua pelo menos uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano, no prazo de 30 dias após a receção do relatório do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, deve analisar o relatório e adotar um parecer sobre a manutenção, a alteração, a suspensão ou a revogação das autorizações de introdução no mercado em causa, incluindo um calendário para a execução do parecer.

4. Se o parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano referido no n.º 3 divergir da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve anexar ao seu parecer uma explicação detalhada das razões científicas que explicam diferenças, juntamente com a recomendação.

5. Com base no parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano referido no n.º 3, a Comissão, através de atos de execução:

a) Deve adotar uma decisão, dirigida aos Estados-Membros, quanto às medidas a tomar no que diz respeito às autorizações de introdução no mercado concedidas pelos Estados-Membros, abrangidas pelo procedimento previsto na presente secção; e

b) Se o parecer considerar que é necessária uma ação regulamentar no que diz respeito às autorizações de introdução no mercado, deve adotar uma decisão para alterar, suspender ou revogar as autorizações de introdução no mercado concedidas por procedimento centralizado e abrangidas pelo procedimento previsto na presente secção.

6. O artigo 42.º é aplicável à adoção da decisão a que se refere o n.º 5, alínea a), e à sua aplicação pelos Estados-Membros.

7. O artigo 13.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] é aplicável à decisão a que se refere o n.º 5, alínea b). Ao adotar essa decisão, a Comissão pode adotar também uma decisão dirigida aos Estados-Membros nos termos do artigo 55.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

Secção 5

Deteção dos sinais

*Artigo 113.º*

Monitorização e deteção dos sinais

1. No que se refere aos medicamentos autorizados em conformidade com o capítulo III, as autoridades competentes do Estados-Membros devem tomar, em colaboração com a Agência, as seguintes medidas:

a) Monitorizar os resultados das medidas de redução dos riscos constantes dos planos de gestão dos riscos e das condições referidas nos artigos 44.º e 45.º e quaisquer obrigações impostas em conformidade com o artigo 87.º;

b) Avaliar as atualizações do sistema de gestão dos riscos;

c) Monitorizar os dados constantes da base de dados Eudravigilance a fim de apurar se existem novos riscos ou se os riscos se alteraram, e se esses riscos têm impacto na relação benefício-risco.

2. O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância deve realizar a análise inicial e estabelecer as prioridades relativamente a sinais de riscos novos ou alterados, ou a alterações da relação benefício-risco. Se o Comité considerar que são necessárias medidas de acompanhamento, deve proceder-se à avaliação desses sinais e à adoção de quaisquer medidas subsequentes relativas à autorização de introdução no mercado, num prazo compatível com a dimensão e a gravidade do problema.

3. A Agência, as autoridades competentes dos Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado devem informar-se mutuamente em caso de deteção de riscos novos ou alterados ou de alterações da relação benefício-risco.

4. Os Estados-Membros devem assegurar que os titulares de autorizações de introdução no mercado informam a Agência e as autoridades competentes do Estado-Membro em caso de deteção de riscos novos ou alterados ou de alterações da relação benefício-risco.

Secção 6

Procedimento de urgência da União

*Artigo 114.º*

Início de um procedimento de urgência da União

1. Perante resultados preocupantes resultantes da avaliação de dados relativos a atividades de farmacovigilância, os Estados-Membros ou a Comissão, conforme adequado, devem iniciar o procedimento previsto na presente secção («procedimento de urgência da União»), informando os demais Estados-Membros, a Agência e a Comissão, caso:

a) Tencionem suspender ou revogar uma autorização de introdução no mercado;

b) Tencionem proibir o fornecimento de um medicamento;

c) Tencionem recusar a renovação de uma autorização de introdução no mercado; ou

d) Tenham sido informados pelo titular da autorização de introdução no mercado de que, por preocupações de segurança, o titular da autorização de introdução no mercado interrompeu a colocação de um medicamento no mercado ou tomou medidas para assegurar a retirada da autorização de introdução no mercado ou tenciona fazê-lo, ou não requereu a renovação da autorização de introdução no mercado.

2. Perante resultados preocupantes derivados da avaliação de dados relativos a atividades de farmacovigilância, os Estados-Membros ou a Comissão, conforme adequado, devem informar os outros Estados-Membros, a Agência e a Comissão, caso considerem necessário assinalar uma nova contraindicação, reduzir a dose recomendada ou restringir as indicações terapêuticas de um medicamento. Estas informações devem delinear a ação considerada e as razões que a motivaram.

Os Estados-Membros ou a Comissão, conforme adequado, devem, sempre que seja considerado necessário, tomar medidas urgentes em qualquer dos casos referidos no primeiro parágrafo, iniciar o procedimento de urgência da União.

Se o procedimento de urgência da União não for iniciado no que diz respeito aos medicamentos autorizados em conformidade como o capítulo III, secções 3 e 4, deve ser chamada a atenção do grupo de coordenação para o facto.

Caso estejam em jogo os interesses da União, aplica-se o artigo 95.º.

3. Caso seja iniciado o procedimento de urgência da União, a Agência deve verificar se a preocupação de segurança diz respeito a outros medicamentos além do constante das informações ou se a preocupação de segurança é comum a todos os medicamentos pertencentes à mesma gama ou à mesma classe terapêutica.

Se o medicamento em causa for autorizado em mais de um Estado-Membro, a Agência deve informar, sem demora injustificada, o iniciador do procedimento de urgência da União sobre os resultados da verificação, sendo aplicáveis os procedimentos estabelecidos nos artigos 115.º e 116.º. Se assim não for, a preocupação de segurança deve ser resolvida pelo Estado-Membro em causa. A Agência ou o Estado-Membro, conforme o caso, deve disponibilizar aos titulares da autorização de introdução no mercado a informação de que foi dado início ao procedimento de urgência da União.

4. Sem prejuízo do disposto nos n.os 1 e 2 e nos artigos 115.º e 116.º, quando for necessária uma ação urgente para proteger a saúde pública, qualquer Estado-Membro pode suspender a introdução no mercado e a utilização do medicamento em questão no seu território até uma decisão definitiva ser tomada conforme o procedimento de urgência da União. Deve notificar a Comissão, a Agência e os outros Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte, dos motivos dessa medida.

5. Em qualquer fase do procedimento estabelecido nos artigos 115.º e 116.º, a Comissão pode pedir aos Estados--Membros nos quais o medicamento está autorizado que tomem de imediato medidas temporárias.

Se o procedimento incluir, tal como determinado em conformidade com os n.os 1 e 2, medicamentos abrangidos por autorizações de introdução no mercado concedidas por procedimento centralizado, a Comissão pode, em qualquer fase do procedimento de urgência da União, tomar de imediato medidas temporárias relativamente a essas autorizações de introdução no mercado.

6. As informações referidas no presente artigo podem aplicar-se a medicamentos individualmente considerados, a uma gama de medicamentos ou a um grupo farmacoterapêutico.

Se a Agência concluir que a preocupação de segurança diz respeito a mais medicamentos do que os constantes das informações, ou que a preocupação de segurança é comum a todos os medicamentos pertencentes à mesma gama ou à mesma classe terapêutica, a Agência deve alargar o âmbito do procedimento em conformidade.

Se procedimento de urgência da União disser respeito a uma gama de medicamentos ou a uma classe terapêutica, os medicamentos abrangidos pela autorização de introdução no mercado concedida por procedimento centralizado pertencentes a essa gama ou classe devem ser igualmente incluídos no procedimento.

7. Na altura em que as informações referidas nos n.os 1 e 2 são comunicadas, o Estado-Membro deve pôr à disposição da Agência todas as informações científicas pertinentes de que disponha, bem como todas as avaliações que tenha efetuado.

*Artigo 115.º*

Avaliação científica do procedimento de urgência da União

1. Na sequência da receção das informações referidas no artigo 114.º, n.os 1 e 2, a Agência deve publicar um aviso anunciando o início do procedimento de urgência da União no portal Web europeu dos medicamentos. Paralelamente os Estados-Membros podem anunciar publicamente o início do procedimento nos seus portais Web nacionais dos medicamentos.

O aviso deve especificar o assunto submetido à Agência nos termos do artigo 114.º, bem como os medicamentos e, se necessário, as substâncias ativas em causa. Além disso, deve conter informações sobre o direito dos titulares da autorização de introdução no mercado, dos profissionais de saúde e do público em matéria de comunicação à Agência de informação relevante para o procedimento, indicando o modo de apresentação dessa informação.

2. O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância deve avaliar a questão apresentada à Agência em conformidade com o artigo 114.º. O relator, como referido no artigo 152.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], deve trabalhar em estreita colaboração com o relator nomeado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano e com o Estado-Membro de referência para os medicamentos em causa.

Para o efeito da avaliação referida no primeiro parágrafo, o titular da autorização de introdução no mercado pode apresentar observações por escrito.

Se a urgência da questão o permitir, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância pode realizar audições públicas, caso o considere adequado com base em motivos justificados, principalmente tendo em conta a dimensão e a gravidade da preocupação de segurança. As audições devem ser realizadas de acordo com as modalidades especificadas pela Agência e anunciadas no portal Web europeu dos medicamentos. Nesse acordo devem ser especificadas as modalidades de participação.

Em consulta com as partes interessadas, a Agência deve elaborar as regras dos procedimentos relativos à organização e ao desenrolar das audições públicas, nos termos do artigo 163.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

Se tiver dados de natureza confidencial relevantes para o objeto do procedimento, o titular de uma autorização de introdução no mercado ou outra pessoa que pretenda apresentar informações pode pedir para ser ouvido à porta fechada pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância.

3. No prazo de 60 dias a contar da apresentação das informações, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância deve fazer uma recomendação, mencionando as razões subjacentes à mesma, tendo na devida consideração os efeitos terapêuticos do medicamento. Esta recomendação deve mencionar as posições divergentes e as respetivas fundamentações. Em casos urgentes e sob proposta do presidente, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância pode fixar um prazo mais curto. A recomendação deve incluir uma das seguintes conclusões ou uma combinação das mesmas:

a) Não são exigidas mais avaliações ou ação a nível da União;

b) O titular da autorização de introdução no mercado deve efetuar outra avaliação de dados e garantir acompanhamento dos resultados dessa avaliação;

c) O titular da autorização de introdução no mercado deve patrocinar um estudo de segurança pós-autorização e realizar uma avaliação de acompanhamento dos resultados desse estudo;

d) Os Estados-Membros ou o titular da autorização de introdução no mercado devem aplicar medidas de redução dos riscos;

e) A autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, revogada ou não renovada;

f) A autorização de introdução no mercado deve ser alterada.

4. Para efeitos do n.º 3, alínea d), a recomendação deve especificar as medidas de redução dos riscos recomendadas e quaisquer condições ou restrições a que a autorização de introdução no mercado deve ser sujeita, incluindo o calendário de execução.

5. Se, nos casos referidos no n.º 3, alínea f), a recomendação consiste em alterar ou acrescentar informações ao resumo das características do medicamento, ao rótulo ou ao folheto informativo, a recomendação deve fazer uma proposta de redação das informações em causa, e deve indicar a localização dessas informações no resumo das características do medicamento, no rótulo ou no folheto informativo.

*Artigo 116.º*

Seguimento a dar à recomendação formulada no âmbito do procedimento de urgência da União

1. Se o procedimento de urgência da União, tal como determinado em conformidade com o artigo 114.º n.º 6, não incluir nenhuma autorização de introdução no mercado concedida por procedimento centralizado, o grupo de coordenação deve, no prazo de 30 dias a contar da receção da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, analisar a recomendação e chegar a acordo quanto a uma posição sobre a manutenção, alteração, suspensão, revogação ou recusa da renovação das autorizações em causa, fixando prazos para a aplicação da posição acordada. Se for necessária a adoção urgente da posição, o grupo de coordenação pode, sob proposta do seu presidente, fixar um prazo mais curto.

2. Se, no seio do grupo de coordenação, os Estados-Membros chegarem a acordo quanto às medidas a tomar por consenso, o presidente deve registar o acordo e enviá-lo ao titular da autorização de introdução no mercado e aos Estados-Membros. Os Estados-Membros devem adotar as medidas necessárias para manter, alterar, suspender, revogar ou recusar a renovação das autorizações de introdução no mercado em causa, em conformidade com o calendário de execução estabelecido no acordo.

No caso de se acordar uma alteração, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar às autoridades competentes dos Estados-Membros um pedido adequado de alteração, incluindo um sumário atualizado das características do medicamento e um folheto informativo atualizado, dentro do calendário de execução estabelecido.

Caso não se chegue a um acordo por consenso, a posição da maioria dos Estados-Membros representados no grupo de coordenação deve ser comunicada à Comissão, que aplica o procedimento previsto no artigo 42.º.

Se o acordo alcançado pelos Estados-Membros representados no grupo de coordenação ou a posição da maioria dos Estados-Membros representados no grupo de coordenação divergirem da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o grupo de coordenação deve anexar ao acordo ou à posição maioritária uma explicação detalhada das razões científicas que explicam as diferenças, juntamente com a recomendação.

3. Se o procedimento incluir, tal como determinado em conformidade com o artigo 114.º, n.º 6, pelo menos uma autorização de introdução no mercado concedida por procedimento centralizado, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano, no prazo de 30 dias a contar da receção da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, deve analisar a recomendação e adotar um parecer sobre a manutenção, a alteração, a suspensão, a revogação ou a recusa da renovação das autorizações de introdução no mercado em causa. Se for necessária a adoção urgente do parecer, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano pode, sob proposta do seu presidente, fixar um prazo mais curto.

Se o parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano divergir da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve anexar ao seu parecer uma explicação detalhada das razões científicas que explicam diferenças, juntamente com a recomendação.

4. Com base no parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano referido no n.º 3, a Comissão, através de atos de execução:

a) Deve adotar uma decisão dirigida aos Estados-Membros quanto às medidas a tomar no que diz respeito às autorizações de introdução no mercado concedidas pelos Estados-Membros e sujeitas ao procedimento urgente da União;

b) Se o parecer considerar que é necessária uma ação regulamentar no que diz respeito às autorizações de introdução no mercado, deve adotar uma decisão para alterar, suspender, revogar ou recusar a renovação das autorizações de introdução no mercado concedidas por procedimento centralizado e abrangidas pelo procedimento previsto na presente secção.

5. O artigo 42.º é aplicável à adoção da decisão a que se refere o n.º 4, alínea a), e à sua aplicação pelos Estados-Membros.

6. O artigo 13.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] é aplicável à decisão a que se refere o n.º 4, alínea b). Ao adotar essa decisão, a Comissão pode adotar também uma decisão dirigida aos Estados-Membros nos termos do artigo 55.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

Secção 7

Supervisão dos estudos de segurança pós-autorização

*Artigo 117.º*

Estudos de segurança pós-autorização sem intervenção

1. A presente secção aplica-se aos estudos de segurança pós-autorização sem intervenção que são iniciados, geridos ou financiados pelo titular da autorização de introdução no mercado, por iniciativa própria ou nos termos de obrigações impostas em conformidade com os artigos 44.º ou 87.º, e que impliquem a recolha de dados sobre segurança transmitidos por doentes ou por profissionais de saúde.

2. A presente secção não prejudica os requisitos dos Estados-Membros e da União destinados a garantir o bem-estar e os direitos dos participantes nos estudos de segurança pós-autorização sem intervenção.

3. Não são efetuados estudos caso a realização dos mesmos promova a utilização dos medicamentos em causa.

4. Os pagamentos a profissionais de saúde em razão da sua participação em estudos de segurança pós-autorização sem intervenção limitam-se a compensar o tempo despendido e as despesas efetuadas.

5. A autoridade competente do Estado-Membro pode solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que apresente o protocolo e os relatórios intercalares às autoridades competentes do Estado-Membro no qual o estudo é realizado.

6. O titular da autorização de introdução no mercado deve enviar o relatório final do estudo às autoridades competentes dos Estados-Membros nos quais o estudo foi realizado no prazo de 12 meses a contar do fim da recolha de dados.

7. No decurso de um estudo, o titular da autorização de introdução no mercado deve verificar os dados produzidos e analisar as suas implicações para a relação benefício-risco do medicamento em causa.

Toda e qualquer nova informação suscetível de influenciar a avaliação da relação benefício- risco do medicamento deve ser comunicada às autoridades competentes do Estado-Membro onde o medicamento tenha sido autorizado, nos termos do artigo 90.º.

A obrigação prevista no segundo parágrafo não prejudica as informações sobre os resultados dos estudos que o titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar através relatórios periódicos de segurança, como previsto no artigo 107.º.

8. Os artigos 118.º a 121.º aplicam-se exclusivamente aos estudos a que se refere o n.º 1 realizados nos termos de obrigações impostas nos termos dos artigos 44.º ou 87.º.

*Artigo 118.º*

Acordo de um protocolo para um estudo de segurança pós-autorização sem intervenção

1. Antes da realização de um estudo, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um projeto de protocolo ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, exceto para os estudos a realizar num único Estado-Membro que solicite o estudo em conformidade com o artigo 87.º. No caso destes estudos, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um projeto de protocolo à autoridade competente do Estado-Membro em que o estudo é realizado.

2. No prazo de 60 dias a contar da apresentação do projeto de protocolo referido no n.º 1, a autoridade competente do Estado-Membro, ou o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, conforme o caso, deve emitir:

a) Uma carta aprovando o projeto de protocolo;

b) Uma carta de oposição, que deve expor pormenorizadamente as causas da oposição, caso:

   i) considerar que a realização do estudo promove a utilização de um medicamento,

   ii) considerar que a conceção do estudo não corresponde aos objetivos do estudo; ou

c) Uma carta notificando o titular da autorização de introdução no mercado de que o estudo é um ensaio clínico no âmbito do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

3. O estudo só pode ser iniciado após a emissão da aprovação escrita da autoridade competente do Estado-Membro ou do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, conforme o caso.

Se tiver sido emitida uma carta de aprovação do projeto de protocolo tal como referido no n.º 2, alínea a), o titular da autorização de introdução no mercado deve transmitir o protocolo às autoridades competentes dos Estados-Membros nos quais o estudo deve ser realizado e pode, seguidamente, dar início ao estudo segundo o protocolo aprovado.

*Artigo 119.º*

Atualização de um protocolo para um estudo de segurança pós-autorização sem intervenção

Após o início de um estudo, todas as alterações substanciais do protocolo devem ser apresentadas, antes da sua execução, à autoridade competente do Estado-Membro ou ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, conforme o caso. A autoridade competente do Estado-Membro, ou o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, conforme o caso, deve analisar as alterações e informar o titular da autorização de introdução no mercado da sua aprovação ou da sua oposição. Se adequado, o titular da autorização de introdução no mercado deve informar os Estados-Membros em que o estudo está a ser realizado.

*Artigo 120.º*

Relatório final de um estudo de segurança pós-autorização sem intervenção

1. Após a conclusão do estudo, deve ser apresentado um relatório final à autoridade competente do Estado-Membro ou ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância no prazo de 12 meses a contar do fim da recolha de dados, exceto no caso de derrogação escrita concedida pela autoridade competente do Estado-Membro ou pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, conforme o caso.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve avaliar o impacto eventual dos resultados do estudo na autorização de introdução no mercado e, se necessário, deve apresentar às autoridades competentes dos Estados-Membros um pedido de alteração da autorização de introdução no mercado.

3. Juntamente com o relatório final do estudo, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar, por via eletrónica, um resumo dos resultados do estudo à autoridade competente do Estado-Membro ou ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância.

*Artigo 121.º*

Recomendações no seguimento da apresentação de um relatório final sobre os estudos de segurança pós-autorização sem intervenção

1. Em função dos resultados do estudo, e após consulta do titular da autorização de introdução no mercado, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância pode fazer recomendações sobre a autorização de introdução no mercado, indicando as razões subjacentes às mesmas. As recomendações devem mencionar todas as posições divergentes e as respetivas fundamentações.

2. Se forem feitas recomendações tendentes a alterar, suspender ou revogar uma autorização nacional de introdução no mercado, os Estados-Membros representados no grupo de coordenação devem chegar a acordo quanto a uma posição nessa matéria, tendo em conta a recomendação referida no n.º 1 e devem incluir um calendário para a execução da posição acordada.

Se, no seio do grupo de coordenação, os Estados-Membros chegarem a acordo quanto às medidas a tomar por consenso, o presidente deve registar o acordo e enviá-lo ao titular da autorização de introdução no mercado e aos Estados-Membros. Os Estados-Membros devem adotar as medidas necessárias para alterar, suspender ou revogar as autorizações de introdução no mercado em causa em conformidade com o calendário de execução estabelecido no acordo.

No caso de se chegar a acordo quanto à alteração, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar às autoridades competentes do Estado-Membro um pedido de alteração apropriado, incluindo um sumário atualizado das características do medicamento e um folheto informativo atualizado, dentro do calendário de execução estabelecido.

O acordo deve ser disponibilizado ao público no portal Web europeu dos medicamentos criado nos termos do artigo 104.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

3. Caso não se chegue a um acordo por consenso, a posição da maioria dos Estados-Membros representados no grupo de coordenação deve ser comunicada à Comissão, que aplica o procedimento previsto no artigo 42.º.

4. Se o acordo alcançado pelos Estados-Membros representados no grupo de coordenação ou a posição da maioria dos Estados-Membros divergirem da recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, o grupo de coordenação deve anexar ao acordo ou à posição maioritária uma explicação detalhada dos motivos científicos que explicam as diferenças, juntamente com a recomendação.

Secção 8

Execução, orientações e relatórios

*Artigo 122.º*

Medidas de execução relacionadas com as atividades de farmacovigilância

1. A fim de harmonizar a realização das atividades de farmacovigilância previstas na presente diretiva, a Comissão deve adotar medidas de execução nos seguintes domínios relativamente aos quais estão previstas atividades de farmacovigilância no anexo I e nos artigos 96.º, 99.º, 100.º, 105.º a 107.º, 113.º, 118.º e 120.º, estabelecendo:

a) O conteúdo e as regras sobre a manutenção do dossiê principal do sistema de farmacovigilância conservado pelo titular da autorização de introdução no mercado;

b) Os requisitos mínimos aplicáveis ao sistema de qualidade para a realização de atividades de farmacovigilância pelas autoridades competentes dos Estados-Membros e pelo titular da autorização de introdução no mercado;

c) Regras sobre a utilização de terminologia, de modelos e de normas aprovados internacionalmente para a realização de atividades de farmacovigilância;

d) Os requisitos mínimos aplicáveis à monitorização dos dados incluídos na base de dados Eudravigilance a fim de determinar se existem novos riscos ou se os riscos se alteraram;

e) O modelo e o conteúdo da notificação eletrónica das suspeitas de reações adversas pelos Estados-Membros e pelo titular da autorização de introdução no mercado;

f) O modelo e o conteúdo dos relatórios periódicos de segurança eletrónicos e dos planos de gestão dos riscos;

g) O modelo de protocolos, dos resumos e dos relatórios finais dos estudos de segurança pós-autorização.

2. Essas medidas devem ter em conta o trabalho de harmonização internacional realizado no domínio da farmacovigilância. Essas medidas são adotadas em conformidade com o procedimento de regulamentação referido no artigo 214.º, n.º 2.

*Artigo 123.º*

Orientações para facilitar a realização das atividades de farmacovigilância

A Agência, em colaboração com as autoridades competentes dos Estados-Membros e outras partes interessadas, ***incluindo as referidas no artigo 162.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto],*** deve elaborar: **[Alt. 234]**

a) Orientações sobre boas práticas de farmacovigilância para as autoridades competentes e para os titulares das autorizações de introdução no mercado;

***a-A) Orientações destinadas às autoridades nacionais competentes sobre a inclusão efetiva dos doentes e dos profissionais de saúde na recolha de dados e na comunicação dos riscos dos medicamentos no âmbito das atividades de farmacovigilância;*** **[Alt. 235]**

b) Orientações científicas para os estudos de eficácia pós-autorização.

*Artigo 124.º*

Relatórios sobre as tarefas de farmacovigilância

A Agência deve disponibilizar ao público um relatório sobre a execução das tarefas de farmacovigilância pelos Estados-Membros e pela Agência de três em três anos. O primeiro relatório deve ser tornado público em **...** [três anos após a data de aplicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

Capítulo X

~~Medicamentos~~***Produtos*** homeopáticos e medicamentos à base de plantas **[Alt. 236]**

Secção 1

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos homeopáticos

*Artigo 125.º*

Registo ou autorização de ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 237]**

1. Os Estados-Membros devem assegurar que os ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos fabricados e introduzidos no mercado da União sejam registados em conformidade com os artigos 126.º e 127.º ou autorizados em conformidade com o artigo 133.º, n.º 1, salvo se esses ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos estiverem cobertos por um registo ou uma autorização concedidos em conformidade com a legislação nacional até 31 de dezembro de 1993. No caso dos registos, aplica-se o capítulo III, secções 3 e 4, e o artigo 38.º, n.ºs 1, 2 e 3. **[Alt. 238]**

2. Os Estados-Membros devem criar um procedimento de registo simplificado referido no artigo 126.º para os ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos. **[Alt. 239]**

*Artigo 126.º*

Processo de registo simplificado para os ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 240]**

1. Os ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos que preencham todas as seguintes condições podem ser sujeitos a um processo de registo simplificado: **[Alt. 241]**

a) São administrados por via oral ou externa;

b) Nenhuma indicação terapêutica consta no rótulo do ~~medicamento nem~~***produto homeopático nem*** em nenhuma informação a ele relativa; **[Alt. 242]**

c) Existe um grau de diluição suficiente que garanta a segurança do ~~medicamento~~***produto homeopático***. **[Alt. 243]**

Para efeitos da alínea c), o ~~medicamento não~~***produto homeopático não*** pode conter mais de uma parte por 10 000 da tintura-mãe nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia para as substâncias ativas cuja presença num medicamento alopático acarrete a obrigação de apresentar uma receita médica. **[Alt. 244]**

A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para a alterar o primeiro parágrafo, alínea c), a fim de ter em conta o progresso científico e técnico.

Os Estados-Membros devem estabelecer a classificação quanto à dispensa ao público do ~~medicamento~~***produto*** homeopático, quando do seu registo. **[Alt. 245]**

2. Os critérios e as regras de procedimento previstos no artigo 1.º, n.º 10, alínea c), no artigo 30.º, no capítulo III, na secção 6, e nos artigos 191.º, 195.º e 204.º são aplicáveis por analogia ao processo de registo simplificado dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos, com exceção da prova do efeito terapêutico. **[Alt. 246]**

*Artigo 127.º*

Requisitos aplicáveis aos pedidos de registo simplificado

Um pedido de registo simplificado pode abranger uma série de ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos obtidos da(s) mesma(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s). No pedido, a fim de demonstrar, em particular, a qualidade farmacêutica e a homogeneidade dos lotes dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos em causa, deve ser incluído o seguinte: **[Alt. 247]**

a) O nome científico ou outro nome constante de uma farmacopeia da(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s), juntamente com a menção das várias vias de administração, apresentações e graus de diluição que se pretendem registar;

b) Um processo que descreva o modo de obtenção e o controlo da(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s) e que fundamente a utilização homeopática, com base em bibliografia adequada;

c) O dossiê de fabrico e controlo para cada forma farmacêutica e uma descrição do método de diluição e dinamização;

d) A autorização de fabrico do ~~medicamento~~***produto*** homeopático em causa; **[Alt. 248]**

e) As cópias dos registos ou autorizações eventualmente obtidos para o mesmo ~~medicamento~~***produto*** homeopático noutros Estados-Membros; **[Alt. 249]**

f) Uma ou mais reproduções da embalagem exterior e do acondicionamento primário dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos a registar; **[Alt. 250]**

g) Os dados relativos à estabilidade do ~~medicamento~~***produto*** homeopático. **[Alt. 251]**

*Artigo 128.º*

Pedido de procedimentos de reconhecimento descentralizado e mútuo para ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 252]**

1. O artigo 38.º, n.º 4 e n.º 6, os artigos 39.º a 42.º e o artigo 95.º não se aplicam aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos referidos no artigo 126.º. **[Alt. 253]**

2. O capítulo III, secções 3 a 5, não é aplicável aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos referidos no artigo 133.º, n.º 2. **[Alt. 254]**

*Artigo 129.º*

Rotulagem dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 255]**

Os ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos, com exceção dos referidos no artigo 126.º, n.º 1, devem ser rotulados de acordo com as disposições do capítulo VI e identificados por uma referência nos respetivos rótulos, em carateres claros e legíveis, à sua natureza homeopática. **[Alt. 256]**

*Artigo 130.º*

Requisitos específicos aplicáveis à rotulagem de determinados ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 257]**

1. A rotulagem e, se for caso disso, o folheto informativo dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos referidos no artigo 126.º, n.º 1, para além da indicação «~~medicamento~~***produto*** homeopático» aposta de forma bem visível, deve ostentar, exclusivamente, as seguintes informações: **[Alt. 258]**

a) O nome científico da(s) matéria(s)prima(s), seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos da farmacopeia utilizada, de acordo com o artigo 4.º, ponto 62);

b) Nome e endereço do titular do registo e, se for caso disso, do fabricante;

c) Modo de administração e, se necessário, via de administração;

d) Forma farmacêutica;

e) Prazo de validade explícito (mês, ano);

f) Capacidade do modelo para venda;

g) Cuidados específicos de conservação, se for caso disso;

h) Uma advertência especial no caso de o medicamento assim o exigir;

i) Número do lote de fabrico;

j) Número de registo;

k) «~~Medicamento~~***Produto*** homeopático sem indicações terapêuticas aprovadas»; **[Alt. 259]**

l) Aviso aconselhando o doente a consultar o médico se os sintomas persistirem.

No que se refere ao primeiro parágrafo, alínea a), se o ~~medicamento~~***produto*** homeopático for composto por duas ou mais matérias-primas, o nome científico dessas matérias-primas na rotulagem pode ser complementado por um nome de fantasia. **[Alt. 260]**

2. Em derrogação do n.º 1, os Estados-Membros podem exigir o recurso a certas modalidades de rotulagem que permitam a indicação:

a) Do preço do ~~medicamento~~***produto*** homeopático; **[Alt. 261]**

b) Das condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

*Artigo 131.º*

Publicidade de ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 262]**

1. O capítulo XIII aplica-se aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos. **[Alt. 263]**

2. Em derrogação do n.º 1, o artigo 176, n.º 1, não é aplicável aos ~~medicamentos~~***produtos homeopáticos*** referidos no artigo 126.º, n.º 1. **[Alt. 264]**

No entanto, na publicidade desses ~~medicamentos~~***produtos homeopáticoss*** homeopáticos só se podem utilizar as informações constantes do artigo 130.º, n.º 1. **[Alt. 265]**

*Artigo 132.º*

Intercâmbio de informações sobre ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 266]**

Os Estados-Membros devem comunicar entre si todas as informações necessárias para garantir a qualidade e a segurança dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos fabricados e introduzidos no mercado da União, em particular as mencionadas nos artigos 202.º e 203.º. **[Alt. 267]**

*Artigo 133.º*

Outros requisitos aplicáveis aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos **[Alt. 268]**

1. Aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos não previstos no artigo 126.º, n.º 1, deve ser concedida uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 6.º e os artigos 9.º a 14.º, devendo ser rotulados em conformidade com o capítulo VI. **[Alt. 269]**

2. Qualquer Estado-Membro pode introduzir ou manter no seu território regras específicas para os estudos não clínicos e clínicos dos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos não previstos no artigo 126.º, n.º 1, de acordo com os princípios e as características da homeopatia praticada nesse Estado-Membro. **[Alt. 270]**

Nesse caso, o Estado-Membro em causa deve notificar a Comissão das regras específicas em vigor.

3. O capítulo IX é aplicável aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos, à exceção dos referidos no artigo 126.º, n.º 1. O capítulo XI, o capítulo XII, secção 1, e o capítulo XIV são aplicáveis aos ~~medicamentos~~***produtos*** homeopáticos. **[Alt. 271]**

Secção 2

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos tradicionais à base de plantas

*Artigo 134.º*

Processo de registo simplificado para os medicamentos tradicionais à base de plantas

1. Os medicamentos à base de plantas que preencham todas as seguintes condições podem ser submetidos a um processo de registo simplificado (registo de utilização tradicional):

a) Terem indicações terapêuticas adequadas exclusivamente aos medicamentos tradicionais à base de plantas que, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização do tratamento;

b) Destinarem-se exclusivamente a serem administrados de acordo com a dosagem e posologia especificadas;

c) Serem preparações administráveis por via oral, externa ou inalatória;

d) Já ter decorrido o período de utilização tradicional previsto no artigo 136.º, n.º 1, alínea c);

e) Serem suficientes os dados sobre a utilização tradicional do medicamento à base de plantas referidos no artigo 136.º, n.º 1, alínea c).

Os dados sobre a utilização de um medicamento referidos no primeiro parágrafo, alínea e), devem ser considerados suficientes se o medicamento à base de plantas for comprovadamente não nocivo nas condições de utilização especificadas e os efeitos farmacológicos ou a eficácia do medicamento à base de plantas serem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.

2. Sem prejuízo do disposto no artigo 4.º, n.º 1, ponto 64), a presença, nos medicamentos à base de plantas, de vitaminas ou minerais cuja segurança esteja devidamente comprovada não impede o medicamento à base de plantas de poder beneficiar de um registo nos termos do n.º 1, desde que a ação das vitaminas ou minerais seja acessória à das substâncias ativas à base de plantas em relação à ou às indicações terapêuticas especificadas invocadas.

3. Todavia, nos casos em que as autoridades competentes considerarem que um medicamento à base de plantas que preenche as condições previstas no n.º 1 (medicamento tradicional à base de plantas) cumpre os critérios para uma autorização nacional de introdução no mercado em conformidade com o artigo 5.º ou para um registo simplificado em conformidade com o artigo 126.º, o disposto na presente secção não é aplicável.

*Artigo 135.º*

Apresentação de um dossiê para um medicamento tradicional à base de plantas

1. O requerente e o titular do registo de utilização tradicional devem estar estabelecidos na União.

2. Para a obtenção de um registo de utilização tradicional, o requerente deve apresentar um pedido à autoridade competente do Estado-Membro em causa.

*Artigo 136.º*

Requisitos aplicáveis ao registo de utilização tradicional

1. Um pedido de registo de utilização tradicional deve ser acompanhado dos seguintes elementos:

a) As informações e a documentação:

   i) referidos nos pontos 1, 2, 3, 5 a 9, 16 e 17 do anexo I,

   ii) os resultados dos ensaios farmacêuticos referidos no anexo I,

   iii) o resumo das características do medicamento, sem as informações clínicas especificadas no anexo V,

   iv) No caso de associações, como se refere no artigo 4.º, n.º 1, ponto 64), ou no artigo 134.º, n.º 2, as informações referidas no artigo 134.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea e), relativas à própria associação; se as substâncias ativas individuais não forem suficientemente conhecidas, os dados também devem também dizer respeito às substâncias ativas individuais;

b) Qualquer autorização de introdução no mercado ou registo, obtidos pelo requerente noutro Estado-Membro ou num país terceiro, com vista à introdução do medicamento à base de plantas no mercado, bem como pormenores sobre qualquer eventual decisão de recusa de concessão de autorização de introdução no mercado ou de registo, na União ou num país terceiro, e os motivos de tal decisão;

c) Dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem que o medicamento à base de plantas em questão, ou um medicamento correspondente, teve uma utilização terapêutica pelo menos durante os 30 anos anteriores à data do pedido, incluindo pelo menos 15 anos no território da União;

d) Uma revisão bibliográfica dos dados de segurança, acompanhada de um relatório de peritos e, nos casos em que a autoridade competente do Estado-Membro, mediante pedido suplementar, assim o exija, os dados necessários para a avaliação da segurança do medicamento à base de plantas.

Para efeitos do primeiro parágrafo, alínea c), a pedido do Estado-Membro onde foi apresentado o pedido de registo de utilização tradicional, o grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas deve elaborar um parecer sobre a adequação das provas da longa utilização referida no primeiro parágrafo, alínea c), do medicamento à base de plantas, ou do medicamento à base de plantas correspondente. Compete ao Estado-Membro apresentar os documentos justificativos pertinentes dessa remissão.

Para efeitos do primeiro parágrafo, alínea d), se as substâncias ativas individuais não forem suficientemente conhecidas, os dados referidos no primeiro parágrafo, alínea a), subalínea iv), dizem igualmente respeito a cada substância ativa.

O anexo II aplica-se por analogia às informações e à documentação especificadas no primeiro parágrafo, alínea a).

2. O requisito da comprovação da utilização terapêutica ao longo do período pelo menos de 30 anos, estabelecido no n.º 1, primeiro parágrafo, alínea c), fica preenchido mesmo que a comercialização do medicamento à base plantas se não tenha baseado numa autorização de introdução no mercado específica. Fica igualmente preenchido se o número ou a quantidade de componentes presentes no medicamento à base plantas tiverem sido reduzidos durante esse período.

3. Se o medicamento à base plantas tiver sido utilizado na União durante menos de 15 anos, mas possa, quanto ao mais, beneficiar de um registo de utilização tradicional em conformidade com o n.º 1, a autoridade competente do Estado-Membro onde tiver sido apresentado o pedido de registo de utilização tradicional deve remeter o medicamento tradicional à base de plantas para o grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas e apresentar a devida documentação de apoio.

O grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas deve considerar se são cumpridos os critérios, com exceção do período de utilização transitória para um registo de utilização tradicional, tal se refere no artigo 134.º. Se o grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas considerar possível, deve elaborar uma monografia da União de plantas medicinais como se refere no artigo 141.º, n.º 3, que deve ser tida em conta pela autoridade competente do Estado-Membro aquando da sua decisão final sobre o pedido de registo de utilização tradicional.

*Artigo 137.º*

Pedido de reconhecimento mútuo para medicamentos à base de plantas

1. O capítulo III, secções 3 a 5, são aplicáveis por analogia aos registos de utilização tradicional concedidos nos termos do artigo 134.º, desde que:

a) Tenha sido elaborada uma monografia da UE de plantas medicinais nos termos do artigo 141.º, n.º 3; ou

b) O medicamento tradicional à base de plantas seja composto por substâncias derivadas de plantas, preparações à base de plantas ou associações das mesmas, constantes da lista referida no artigo 139.º.

2. Relativamente a medicamentos tradicionais à base de plantas não abrangidos pelo n.º 1, a autoridade competente de cada Estado-Membro deve ter devidamente em conta, ao avaliar os pedidos de registo de utilização tradicional, os registos concedidos pela autoridade competente de outro Estado-Membro nos termos da presente secção.

*Artigo 138.º*

Recusa de registo de medicamentos tradicionais à base de plantas

1. O registo de utilização tradicional deve ser recusado se o pedido não cumprir o disposto nos artigos 134.º, 135.º ou 136.º, ou se se verificar, pelo menos, uma das condições que se seguem:

a) A composição qualitativa ou quantitativa não serem as declaradas;

b) As indicações terapêuticas não observarem as condições definidas no artigo 134.º;

c) O medicamento tradicional à base de plantas poder ser nocivo em condições normais de utilização;

d) Os dados sobre a utilização tradicional serem insuficientes, designadamente se os efeitos farmacológicos ou a eficácia não forem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data;

e) A qualidade farmacêutica não ter sido devidamente demonstrada.

2. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem notificar o requerente, a Comissão e qualquer outra autoridade competente do Estado-Membro que o solicite, das decisões da recusa do registo de utilização tradicional e a respetiva fundamentação.

*Artigo 139.º*

Lista de substâncias derivadas de plantas, preparações derivadas de plantas e associações das mesmas

1. A Comissão deve adotar atos de execução para criar uma lista de substâncias derivadas de plantas, preparações e associações das mesmas para utilização em medicamentos tradicionais à base de plantas, tendo em conta o projeto de lista elaborado pelo grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2. Esta lista deve incluir, para cada substância derivada de plantas, a indicação terapêutica, a dosagem especificada e a posologia, a via de administração e quaisquer outras informações necessárias para a sua utilização segura como medicamento tradicional à base de plantas.

2. Se o pedido de registo de utilização tradicional disser respeito a uma substância derivada de plantas, preparação ou associação das mesmas constante da lista referida no n.º 1, os dados especificados no artigo 136.º, n.º 1, alíneas b), c) e d), não são exigidos e o artigo 138.º, n.º 1, alíneas c) e d), não é aplicável.

3. Se uma substância derivada de plantas, preparação ou associação das mesmas deixar de constar da lista referida no n.º 1, os registos nos termos do n.º 2 de medicamentos à base de plantas que contenham esta substância devem ser revogados exceto se, no prazo de três meses, forem apresentadas as informações e a documentação referidas no artigo 136.º, n.º 1.

*Artigo 140.º*

Outros requisitos aplicáveis aos medicamentos tradicionais à base de plantas

1. O artigo 1.º, n.º 5, alíneas a) e b), e o artigo 1.º, n.º 10, alínea c), os artigos 6.º a 8.º, 29.º, 30.º, 44.º, 46.º, 90.º e 155.º, o artigo 188.º, n.ºs 1 e 11, os artigos 191.º, 195.º, 196.º e 198.º, o artigo 199.º, n.º 2, os artigos 202.º, 203.º e 204.º e os capítulos IX e XI da presente diretiva, bem como a Diretiva 2003/94/CE da Comissão ([51]), aplicam-se, *mutatis mutandis*, aos registos de utilização tradicional concedidos nos termos da presente secção.

2. Para além dos requisitos estabelecidos nos artigos 63.º a 66.º, 70.º a 79.º e no anexo IV, a rotulagem e o folheto informativo de um medicamento tradicional à base de plantas devem conter uma declaração de que:

a) O produto é um medicamento tradicional à base de plantas para utilização na ou nas indicações terapêuticas especificadas, com base exclusivamente numa utilização de longa data; e

([51]) Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de outubro de 2003, que estabelece princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano (JO L 262 de 14.10.2003, p. 22).

b) O utilizador deve consultar um médico ou um profissional de saúde qualificado se os sintomas persistirem durante o período de utilização do medicamento à base de plantas ou se surgirem efeitos adversos ~~não mencionados no folheto informativo.~~***; e*** **[Alt. 272]**

***b-A) O utilizador consulta um médico ou um profissional de saúde qualificado para obter informações sobre possíveis contraindicações ou interações farmacológicas com outros medicamentos.*** **[Alt. 273]**

Os Estados-Membros podem exigir que a rotulagem e o folheto informativo também indiquem a natureza da tradição em questão.

3. Para além dos requisitos estabelecidos no capítulo XIII, qualquer publicidade a um medicamento tradicional à base de plantas registado nos termos da presente secção deve conter a seguinte menção: Medicamento tradicional à base de plantas para utilização na ou nas indicações terapêuticas especificadas, com base exclusivamente numa utilização de longa data. ***Para mais informações, consultar um profissional de saúde.*** **[Alt. 274]**

*Artigo 141.º*

Grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas

1. É criado um grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas, tal como referido no artigo 142.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. O grupo de trabalho faz parte da Agência e tem seguintes competências:

a) No que se refere aos registos de utilização tradicional:

   i) desempenho das tarefas decorrentes do artigo 136.º, n.ºs 1 e 3,

   ii) desempenho das tarefas decorrentes do artigo 137.º,

   iii) preparação de um projeto de lista de substâncias derivadas de plantas, preparações e associações das mesmas, a que se refere no artigo 139.º, n.º 1,

   iv) elaboração de monografias da UE de medicamentos tradicionais à base de plantas, a que se refere o n.º 3;

b) No que se refere às autorizações de introdução no mercado de medicamentos à base de plantas, elaboração de monografias da União de plantas medicinais para medicamentos à base de plantas, a que se refere o n.º 3;

c) No que se refere à intervenção da Agência nos termos do capítulo III, secção 5, ou do artigo 95.º, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas referidos no artigo 134.º, desempenho das tarefas previstas no artigo 41.º;

d) Sempre que uma questão relativa a medicamentos, com exceção dos medicamentos de uso tradicional ou outros medicamentos que contenham substâncias derivadas de plantas seja remetida à Agência nos termos do capítulo III, secção 5, ou do artigo 95.º, emitir um parecer sobre a substância derivada de plantas, se for caso disso.

A coordenação adequada com o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve ser assegurada através de um procedimento a estabelecer pelo diretor executivo da Agência nos termos do artigo 145.º, n.º 10, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto].

2. Cada Estado-Membro deve nomear, por um período de três anos, eventualmente renovável, um membro efetivo e um membro suplente para o grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas.

Os membros suplentes representam os membros efetivos e votam por eles na sua ausência. Os membros efetivos e suplentes devem ser selecionados com base no seu papel e experiência na avaliação de medicamentos à base de plantas e devem representar as respetivas autoridades competentes dos Estados-Membros.

Os membros do grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas podem fazer-se acompanhar por peritos competentes em domínios científicos ou técnicos específicos.

3. O grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas deve elaborar monografias da União de plantas medicinais para medicamentos à base de plantas relativamente ao pedido apresentado em conformidade com artigo 13.º, bem como para medicamentos tradicionais à base de plantas.

Caso tenham sido estabelecidas monografias da União de plantas medicinais, estas devem ser tidas em conta pelas autoridades competentes dos Estados-Membros aquando da análise de um pedido. Se ainda não tiverem sido elaboradas monografias da União de plantas medicinais, pode ser feita referência a outras monografias, publicações ou dados apropriados.

Quando for aprovada uma nova monografia da União de plantas medicinais, o titular do registo de utilização tradicional deve ponderar a necessidade de alterar o processo de registo nesse sentido. O titular do registo de utilização tradicional deve notificar a autoridade competente do Estado-Membro em causa das eventuais alterações.

As monografias de plantas medicinais devem ser publicadas.

4. O disposto no artigo 146.º, n.ºs 3 a 5, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] aplicável ao grupo de trabalho aplica-se, por analogia, ao grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas.

5. O grupo de trabalho dos medicamentos à base de plantas deve redigir o seu regulamento interno.

## Capítulo XI

## Fabrico e importação

### Secção 1

### Fabrico e importação de medicamentos

#### *Artigo 142.º*

#### Autorização de fabrico

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas necessárias para que o fabrico dos medicamentos no seu território esteja sujeito a autorização («autorização de fabrico»). Exige-se igualmente a autorização de fabrico quando os medicamentos sejam fabricados para a exportação.

2. A autorização de fabrico referida no n.º 1 é exigida tanto para o fabrico total ou parcial como para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação.

3. Em derrogação do n.º 2, a autorizações de fabrico não é exigida nos seguintes casos:

a) Preparação, divisão, alterações de acondicionamento ou apresentação, quando tais operações forem executadas, unicamente tendo em vista a distribuição a retalho ***e hospitalar***, por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente habilitadas nos Estados-Membros a efetuar as ditas operações; ou **[Alt. 275]**

b) Locais descentralizados que realizem fases de fabrico ou de ensaio sob a responsabilidade da pessoa qualificada de um local central na aceção do artigo 151.º, n.º 3.

4. Deve ser igualmente exigida uma autorização de fabrico para a importação de medicamentos provenientes de países terceiros para um Estado-Membro.

O presente capítulo, o artigo 195.º, n.º 5, e o artigo 198.º são aplicáveis às importações de medicamentos provenientes de países terceiros.

5. Os Estados-Membros devem introduzir a informação relativa à autorização de fabrico referida no n.º 1 na base de dados da União referida no artigo 188.º, n.º 15.

#### *Artigo 143.º*

#### Requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico

1. A fim de obter uma autorização de fabrico, o requerente deve apresentar um pedido por via eletrónica à autoridade competente do Estado-Membro em causa.

O pedido deve incluir as seguintes informações:

a) Os medicamentos, as formas farmacêuticas e as operações de fabrico a fabricar, importar ou realizar, bem como o local onde a atividade terá lugar;

b) Prova de que os requerentes dispõem, para o fabrico ou importação dos medicamentos, de locais, de equipamento técnico e de instalações de controlo apropriados e suficientes que respondam às exigências legais previstas pelo Estado-Membro em causa relativamente ao fabrico, ao controlo e ao armazenamento de medicamentos, nos termos do artigo 8.º;

c) Prova de que os requerentes dispõem dos serviços de pelo menos uma pessoa qualificada na aceção do artigo 151.º;

d) Uma explicação sobre se o local em causa é o local central responsável pela supervisão dos locais descentralizadas.

2. O requerente deve fornecer no seu pedido, por via eletrónica, informações justificativas do que precede.

*Artigo 144.º*

Concessão de uma autorização de fabrico

1. Os representantes oficiais da autoridade competente do Estado-Membro em causa devem proceder a uma inspeção destinada a verificar a exatidão das informações constantes do pedido apresentado em conformidade com o artigo 143.º.

Se a exatidão das informações for confirmada em conformidade com o primeiro parágrafo, e o mais tardar 90 dias após a receção do pedido apresentado em conformidade com o artigo 143.º, a autoridade competente do Estado-Membro deve conceder ou recusar uma autorização de fabrico.

2. A fim de assegurar que as informações referidas no artigo 143.º são devidamente apresentadas, a autoridade competente do Estado-Membro pode conceder uma autorização de fabrico sujeita a condições.

No caso dos locais centrais, a autorização de fabrico deve incluir, para cada local descentralizado, uma confirmação por escrito de que o fabricante do medicamento verificou a conformidade do local descentralizado com os princípios de boas práticas de fabrico referidos no artigo 160.º, através da realização de auditorias regulares em conformidade com o artigo 147.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea f).

3. A autorização de fabrico deve ser aplicável apenas aos medicamentos, formas farmacêuticas, operações de fabrico e instalações especificadas no pedido, bem como às instalações do local central correspondente onde são realizadas atividades descentralizadas de fabrico ou de ensaio em locais descentralizados, registados em conformidade com o artigo 148.º.

*Artigo 145.º*

Alterações de uma autorização de fabrico

Se o titular da autorização de fabrico solicitar uma alteração de qualquer uma das informações referidas no artigo 143.º, n.º 1, segundo parágrafo, a autoridade competente do Estado-Membro deve alterar a autorização de fabrico no prazo máximo de 30 dias a contar do pedido. Em casos excecionais, o prazo pode ser prorrogado até 90 dias.

*Artigo 146.º*

Pedido de informações adicionais

A autoridade competente do Estado-Membro pode exigir que o requerente apresente informações adicionais relativamente às informações fornecidas nos termos do artigo 143.º, n.º 1, assim como relativamente à pessoa qualificada referida no artigo 151.º; sempre que a autoridade competente do Estado-Membro apresentar um tal pedido, os prazos mencionados no artigo 144.º, n.º 1, segundo parágrafo, e no artigo 145.º devem ser suspensos até que as informações adicionais sejam apresentadas.

*Artigo 147.º*

Obrigações dos titulares de autorizações de fabrico

1. Os Estados-Membros devem assegurar que os titulares de autorizações de fabrico:

a) Disponham dos serviços de pessoal que responda aos requisitos legais em vigor no Estado-Membro, tanto do ponto de vista do fabrico como dos controlos;

b) Eliminem os medicamentos aos quais tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado apenas em conformidade com a legislação dos Estados-Membros;

c) Informem previamente a autoridade competente do Estado-Membro de qualquer alteração que desejem introduzir nalguma das informações apresentadas nos termos do artigo 143.º;

d) Permitam o acesso dos representantes oficiais da autoridade competente do Estado-Membro às suas instalações e, sempre que os locais realizem atividades de fabrico ou de ensaio relacionadas com um local central no local descentralizado, às instalações dos locais centrais ou descentralizados em qualquer momento;

e) Permitam que as pessoas qualificadas referidas no artigo 151.º possam cumprir os deveres que lhes incumbem, se for caso disso também em locais descentralizados, por exemplo colocando à sua disposição todos os meios necessários;

f) Respeitem, em qualquer local relevante e em qualquer momento, os princípios das boas práticas de fabrico de medicamentos;

g) Apenas utilizem substâncias ativas que tenham sido fabricadas de acordo com as boas práticas de fabrico de substâncias ativas e distribuídas de acordo com as boas práticas de distribuição de substâncias ativas;

h) Informem imediatamente a autoridade competente do Estado-Membro e o titular da autorização de introdução no mercado se obtiverem informações de que os medicamentos objeto da sua autorização de fabrico são falsificados, ou se há suspeitas de que o sejam, independentemente da forma como os medicamentos foram distribuídos;

i) Verifiquem se os fabricantes, importadores ou distribuidores dos quais obtêm substâncias ativas estão registados junto da autoridade competente do Estado-Membro no qual se encontram estabelecidos; e

j) Verifiquem a autenticidade e a qualidade das substâncias ativas e dos excipientes;

***j-A) Utilizem um sistema adequado de tratamento de águas residuais;*** **[Alt. 276]**

***j-B) Cumpram as medidas de atenuação dos riscos pertinentes identificadas em conformidade com o artigo 22.º.*** **[Alt. 277]**

No que se refere ao primeiro parágrafo, alínea c), a autoridade competente do Estado-Membro deve, em qualquer caso, ser imediatamente informada caso a pessoa qualificada referida no artigo 143.º, n.º 1, alínea c), e no artigo 151.º for substituída inesperadamente.

Para efeitos das alíneas f) e g), os titulares da autorização de fabrico devem verificar o cumprimento, respetivamente, por parte do fabricante e dos distribuidores das substâncias ativas, das boas práticas de fabrico e das boas práticas de distribuição, realizando auditorias nos locais de fabrico e de distribuição do fabricante e dos distribuidores de substâncias ativas. Os titulares de autorizações de fabrico devem verificar essa conformidade por si próprios ou através de uma entidade que atue em seu nome ao abrigo de um contrato.

2. O titular da autorização de fabrico deve assegurar que os excipientes são adequados para utilização em medicamentos, verificando as boas práticas de fabrico adequadas com base numa avaliação formal dos riscos.

3. O titular da autorização de fabrico deve assegurar a aplicação das boas práticas de fabrico adequadas, estabelecidas em conformidade com o n.º 2. O titular da autorização de fabrico deve documentar as medidas tomadas em conformidade com os n.ºs 1 e 2.

*Artigo 148.º*

Processo de registo e de listagem dos locais descentralizados

1. O titular da autorização de fabrico do local central deve registar todos os seus locais descentralizados em conformidade com o disposto no presente artigo.

2. O titular da autorização de fabrico do local central deve solicitar à autoridade competente do Estado-Membro em que o local descentralizado está estabelecido que registe o local descentralizado.

3. O titular da autorização de introdução no mercado só pode iniciar a atividade no local descentralizado em ligação com o local central quando o local descentralizado estiver registado na base de dados da União referida no artigo 188.º, n.º 15, e a ligação for feita na base de dados com a autorização do local central correspondente pela autoridade competente do Estado-Membro em que se situa o local descentralizado.

4. A autoridade competente do Estado-Membro em que o local descentralizado está estabelecido é responsável, nos termos do artigo 188.º, pela supervisão das atividades de fabrico e de ensaio realizadas no local descentralizado.

5. Para efeitos do n.º 2, o titular da autorização de fabrico do local central deve apresentar um formulário de registo que inclua, pelo menos, as seguintes informações:

a) Nome ou firma e endereço permanente do local descentralizado e prova de estabelecimento na União;

b) Os medicamentos sujeitos a fases de fabrico ou de ensaio no local descentralizado, incluindo as atividades de fabrico ou de ensaio a realizar para esses medicamentos;

c) Informações relativas às instalações do local descentralizado e ao equipamento técnico para a realização das atividades em causa;

d) A referência à autorização de fabrico do local central;

e) A confirmação escrita a que se refere o artigo 144.º, n.º 2, segundo parágrafo, de que o fabricante do medicamento verificou, através da realização de auditorias, a conformidade do local descentralizado com os princípios de boas práticas de fabrico referidos no artigo 160.º.

6. A autoridade competente do Estado-Membro que supervisiona o local descentralizado nos termos do n.º 4 pode decidir efetuar uma inspeção, tal como referido no artigo 188.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea a). Nesses casos, essa autoridade competente deve cooperar com a autoridade competente do Estado-Membro responsável pela supervisão do local central.

7. Após o registo do local descentralizado nos termos do n.º 2, o titular da autorização de fabrico do local central deve incluir o local descentralizado registado na autorização de fabrico do local central.

8. A autoridade competente do Estado-Membro que supervisiona o local descentralizado nos termos do n.º 4 deve cooperar com as autoridades competentes responsáveis pela supervisão das atividades de fabrico ou de ensaio nos termos de outros atos da União no que diz respeito aos seguintes aspetos:

a) Os medicamentos fabricados num local descentralizado cujo ensaio ou fabrico envolva a utilização de matérias-primas, medicamentos regulamentados por outra legislação pertinente da União ou medicamentos destinados a ser combinados com dispositivos médicos;

b) Sempre que sejam aplicadas atividades específicas de fabrico ou de ensaio aos medicamentos que contenham, sejam constituídos por ou derivem de SoHO para os quais sejam aplicadas atividades específicas de fabrico ou de ensaio num local descentralizado igualmente autorizado nos termos do [Regulamento SoHO].

9. Se for caso disso, as autoridades competentes do Estado-Membro que supervisionam os locais centrais e descentralizados ~~podem estabelecer~~***estabelecem*** contactos com a autoridade competente do Estado-Membro responsável pela supervisão da autorização de introdução no mercado. **[Alt. 278]**

*Artigo 149.º*

Condições relacionado com o dispositivo de segurança

1. Os dispositivos de segurança referidos no anexo IV não podem ser parcial ou completamente removidos ou cobertos, exceto se estiverem preenchidas as seguintes condições:

a) O titular da autorização de fabrico deve verificar, antes de remover ou cobrir parcial ou completamente os dispositivos de segurança, se o medicamento em causa é autêntico e não foi adulterado;

b) O titular da autorização de fabrico deve cumprir o disposto no anexo IV, substituindo aqueles dispositivos de segurança por outros dispositivos de segurança que sejam equivalentes no que diz respeito à possibilidade de verificar a autenticidade e a identificação e de comprovar a eventual adulteração do medicamento. Essa substituição deve efetuar-se sem abrir o acondicionamento primário.

Os dispositivos de segurança devem ser considerados equivalentes se:

i) cumprirem os requisitos estabelecidos nos atos delegados adotados nos termos do artigo 67.º, n.º 2, e

ii) assegurarem o mesmo grau de eficácia na verificação da autenticidade e identificação e na comprovação da eventual adulteração dos medicamentos;

c) A substituição dos dispositivos de segurança é conduzida de acordo com as boas práticas de fabrico aplicáveis aos medicamentos; e

d) A substituição dos dispositivos de segurança está sujeita a supervisão por parte da autoridade competente do Estado-Membro.

2. Os titulares de uma autorização de fabrico, incluindo os que desenvolvem as atividades referidas no n.º 1, devem ser considerados fabricantes e, por conseguinte, responsáveis pelos danos causados nos casos e nas condições previstos na Diretiva 85/374/CEE.

*Artigo 150.º*

Medicamentos potencialmente falsificados

1. Em derrogação do artigo 1.º, n.º 2, e sem prejuízo do capítulo XII, secção 1, os Estados-Membros devem adotar as medidas necessárias para impedir que os medicamentos que sejam introduzidos na União, mas que não se destinem a ser colocados no mercado na União, entrem em circulação, se houver motivos suficientes para suspeitar que tais medicamentos são falsificados.

2. Os Estados-Membros devem organizar reuniões em que participem organizações de doentes e de consumidores e, se necessário, responsáveis pela aplicação da lei dos Estados-Membros, com o objetivo de comunicar ao público informações sobre as ações empreendidas na vertente da prevenção e da repressão para lutar contra a falsificação de medicamentos.

3. A fim de estabelecer quais são as medidas necessárias referidas no n.º 1, a Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar o n.º 1, especificando os critérios a considerar e as verificações a efetuar aquando da avaliação da potencial falsificação de medicamentos que sejam introduzidos na União mas que não se destinem a ser colocados no mercado.

*Artigo 151.º*

Disponibilidade de uma pessoa qualificada

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas adequadas para assegurar que o titular da autorização de fabrico disponha, de forma permanente e contínua, dos serviços de pelo menos uma pessoa qualificada que resida e opere na União, em conformidade com as condições previstas no artigo 152.º, responsável nomeadamente pela execução das obrigações especificadas no artigo 153.º.

2. O titular de uma autorização de fabrico que seja uma pessoa singular e preencha pessoalmente as condições estabelecidas no anexo III pode assumir a responsabilidade referida no n.º 1.

3. Se a autorização de fabrico for concedida a um local central especificado no pedido nos termos do artigo 144.º, n.º 3, a pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 deve ser igualmente responsável pela execução das tarefas especificadas no artigo 153.º, n.º 4, no que respeita aos locais descentralizados.

*Artigo 152.º*

Qualificação da pessoa qualificada

1. Os Estados-Membros devem assegurar-se de que a pessoa qualificada referida no artigo 151.º preenche as condições de qualificação previstas no anexo III.

2. O titular da autorização de fabrico e a pessoa qualificada devem assegurar que a experiência prática adquirida é adequada aos tipos de produtos a certificar.

3. A autoridade competente do Estado-Membro pode estabelecer procedimentos administrativos adequados para verificar se uma pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 preenche as condições referidas no anexo III.

*Artigo 153.º*

Responsabilidades da pessoa qualificada

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas necessárias para que a pessoa qualificada referida no artigo 151.º, sem prejuízo das suas relações com o titular da autorização de fabrico, tenha a responsabilidade, no respeito dos procedimentos previstos no artigo 154.º, de velar por que:

a) No caso de medicamentos fabricados no Estado-Membro em causa, cada lote de medicamentos tenha sido fabricado e controlado de acordo com a legislação em vigor nesse Estado-Membro e em conformidade com os requisitos da autorização de introdução no mercado;

b) No caso de medicamentos importados de países terceiros, independentemente de terem sido fabricados na União, cada lote de fabrico importado tenha sido objeto, num Estado-Membro, de uma análise qualitativa completa, de uma análise quantitativa de, pelo menos, todas as substâncias ativas e de todos os outros ensaios ou verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos, em conformidade com os requisitos da autorização de introdução no mercado.

No caso de medicamentos destinados a serem colocados no mercado da União, a pessoa qualificada referida no artigo 151.º deve assegurar que os dispositivos de segurança referidos no anexo IV foram afixados na embalagem.

Os lotes de medicamentos que, num Estado-Membro, foram objeto dos controlos referidos no primeiro parágrafo, alínea b) devem ser dispensados desses controlos se forem comercializados noutro Estado-Membro, acompanhados dos relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada.

2. No caso de medicamentos importados de um país terceiro, quando existam acordos adequados entre a União e o país exportador que garantam que o fabricante aplica normas de boa prática de fabrico pelo menos equivalentes às estabelecidas pela União, e que os controlos referidos no n.º 1, primeiro parágrafo, alínea b), foram efetuados no país exportador, a pessoa qualificada pode ser dispensada da responsabilidade de efetuar tais controlos.

3. Em qualquer caso, e especialmente quando os medicamentos são libertados para venda, a pessoa qualificada deve atestar, num registo ou em formato equivalente previsto para esse efeito, que cada lote de produção obedece ao disposto no presente artigo; o referido registo ou formato equivalente deve ser atualizado durante o tempo em que as operações são efetuadas e devem permanecer à disposição dos representantes oficiais da autoridade competente do Estado-Membro durante o período especificado nas disposições do Estado-Membro em causa e pelo menos durante cinco anos.

4. Para efeitos do artigo 151.º, n.º 3, a pessoa qualificada deve, além disso:

a) Verificar se as atividades de fabrico ou de ensaio realizadas nos locais descentralizados respeitam os princípios das boas práticas de fabrico pertinentes referidos no artigo 160.º e estão em conformidade com a autorização de introdução no mercado;

b) Apresentar a confirmação por escrito a que se refere o artigo 144.º, n.º 2, segundo parágrafo;

c) Notificar à autoridade competente do Estado-Membro em que o local descentralizado está estabelecido um inventário das alterações ocorridas no que respeita às informações fornecidas no formulário de registo apresentado nos termos do artigo 148.º, n.º 5.

Devem ser imediatamente comunicadas as alterações que possam ter impacto na qualidade ou na segurança dos medicamentos que são fabricados ou testados no local descentralizado.

A Comissão fica habilitada a adotar um ato delegado nos termos do artigo 215.º para complementar o primeiro parágrafo, alínea c), especificando a notificação feita pela pessoa qualificada.

*Artigo 154.º*

Código de conduta profissional

1. Os Estados-Membros devem assegurar que são cumpridas as obrigações das pessoas qualificadas referidas no artigo 151.º, quer por meio de medidas administrativas adequadas quer sujeitando essas pessoas a um código deontológico.

2. Os Estados-Membros podem prever a suspensão temporária de uma pessoa qualificada referida no artigo 151.º desde o início do processo administrativo ou disciplinar contra ela instaurado por incumprimento das suas obrigações estabelecidas no artigo 153.º.

*Artigo 155.º*

Certificado de exportação de um medicamento

1. A pedido do fabricante, do exportador ou das autoridades competentes de um país terceiro importador, os Estados-Membros devem certificar a titularidade, por parte de um fabricante de medicamentos, da autorização de fabrico. Ao emitir esses certificados, os Estados-Membros devem:

a) Cumprir as disposições administrativas em vigor da Organização Mundial de Saúde;

b) Fornecer, para os medicamentos destinados a exportação já autorizados no seu território, o resumo das características do medicamento tal como por eles aprovado nos termos do artigo 43.º.

2. Quando o fabricante não possuir uma autorização de introdução no mercado, deve fornecer às autoridades competentes responsáveis pela emissão do certificado referido no n.º 1 uma declaração em que justifique os motivos pelos quais não dispõe dessa autorização.

Secção 2

Fabrico, importação e distribuição de substâncias ativas

*Artigo 156.º*

Fabrico de substâncias ativas

Para efeitos da presente diretiva, o fabrico de substâncias ativas utilizadas no processo de fabrico de um medicamento deve incluir o fabrico total e parcial ou a importação de uma substância ativa, bem como as diversas operações de divisão, acondicionamento ou embalagem anteriores à sua incorporação num medicamento, incluindo o reacondicionamento e a rerrotulagem, tais como efetuados, nomeadamente, por um distribuidor de substâncias ativas.

*Artigo 157.º*

Registo dos importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas

1. Os importadores, os fabricantes e os distribuidores de substâncias ativas estabelecidos na União devem registar a sua atividade junto da autoridade competente do Estado-Membro em cujo território estejam estabelecidos.

2. O formulário de registo, a apresentar por via eletrónica, deve incluir, pelo menos, as seguintes informações:

a) Nome ou firma e endereço permanente;

b) As substâncias ativas que se pretende importar, fabricar ou distribuir;

c) As informações relativas às instalações e ao equipamento técnico utilizados no âmbito da sua atividade.

3. As pessoas referidas no n.º 1 devem apresentar por via eletrónica o formulário de registo à autoridade competente do Estado-Membro pelo menos 60 dias antes da data prevista para o início da sua atividade.

4. A autoridade competente do Estado-Membro, com base numa avaliação do risco, pode decidir efetuar uma inspeção. Se a autoridade competente do Estado-Membro notificar o requerente, no prazo de 60 dias a contar da receção do formulário de registo, que será efetuada uma inspeção, a atividade não pode ter início antes de a autoridade competente do Estado-Membro notificar o requerente de que pode dar início à atividade. Se, no prazo de 60 dias a contar da receção do formulário de registo, a autoridade competente do Estado-Membro não tiver notificado o requerente de que será efetuada uma inspeção, o requerente pode dar início à atividade.

5. As pessoas referidas no n.º 1 deve transmitir anualmente por via eletrónica à autoridade competente do Estado-Membro um inventário das alterações relativas às informações constantes do formulário de registo. Devem ser imediatamente comunicadas todas as alterações que possam ter impacto na qualidade ou na segurança das substâncias ativas fabricadas, importadas ou distribuídas.

6. A autoridade competente do Estado-Membro deve introduzir as informações prestadas em conformidade com o n.º 2 na base de dados da União referida no artigo 188.º, n.º 15.

*Artigo 158.º*

Condições de importação de substâncias ativas

1. Os Estados-Membros devem tomar as medidas necessárias para assegurar que o fabrico, a importação e a distribuição, nos seus territórios, de substâncias ativas, incluindo substâncias ativas destinadas a exportação, cumprem os princípios de boas práticas de fabrico e de boas práticas de distribuição especificados nos atos delegados adotados em conformidade com o artigo 160.º.

2. As substâncias ativas só podem ser importadas se estiverem preenchidas as seguintes condições:

a) As substâncias ativas foram fabricadas segundo princípios de boas práticas de fabrico pelo menos equivalentes às estabelecidas pela União, nos termos do artigo 160.º; e

b) As substâncias ativas são acompanhadas de uma confirmação escrita emitida pela autoridade competente do país terceiro exportador declarando que:

   i) os princípios de boas práticas de fabrico aplicáveis à unidade de fabrico que fabrica a substância ativa exportada são pelo menos equivalentes às estabelecidas pela União, nos termos do artigo 160.º,

   ii) a unidade de fabrico em causa está sujeita a controlos regulares, rigorosos e transparentes e à execução eficaz de boas práticas de fabrico, incluindo a realização de inspeções repetidas e não anunciadas, de modo a garantir uma proteção da saúde pública pelo menos equivalente à existente na União, e

   iii) caso sejam detetadas situações de não conformidade, o país terceiro exportador transmite sem demora injustificada essa informação à União.

3. As condições estabelecidas no n.º 2, alínea b), não é aplicável se o país exportador figurar na lista mencionada no artigo 159.º, n.º 2.

4. As condições previstas no n.º 2, alínea b), podem ser derrogadas por qualquer autoridade competente de um Estado-Membro por um período não superior à validade do certificado de boas práticas de fabrico emitido em conformidade com o artigo 188.º, n.º 13, sempre que um local de fabrico de uma substância ativa para exportação tenha sido inspecionado pela autoridade competente de um Estado-Membro e tenha sido considerado conforme com os princípios de boas práticas de fabrico estabelecidos nos termos do artigo 160.º.

*Artigo 159.º*

Substâncias ativas importadas de países terceiros

1. A pedido de um país terceiro, a Comissão deve avaliar se o quadro regulamentar desse país aplicável às substâncias ativas exportadas para a União e as medidas de controlo e execução correspondentes asseguram um nível de proteção da saúde pública equivalente ao que vigora na União.

A avaliação deve ter a forma de um exame da documentação relevante apresentada por via eletrónica e, a menos que existam acordos na aceção do artigo 153.º, n.º 2, que cubram este domínio de atividade, deve incluir um exame no local do sistema regulamentar do país terceiro e, se necessário, a observação da inspeção de um ou de vários locais de fabrico de substâncias ativas do país terceiro.

2. Com base na avaliação a que se refere o n.º 1, a Comissão pode adotar atos de execução para incluir o país terceiro numa lista e aplicar os requisitos estabelecidos no segundo parágrafo. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento de exame referido no artigo 214.º, n.º 2.

Ao avaliar o país terceiro nos termos do n.º 1, a Comissão deve ter em conta todos os seguintes aspetos:

a) As normas aplicáveis nesse país em matéria de boas práticas de fabrico;

b) A regularidade das inspeções para verificar o cumprimento das boas práticas de fabrico;

c) A eficácia do controlo da aplicação das boas práticas de fabrico;

d) A regularidade e a rapidez com que a informação relativa à não conformidade de fabricantes de substâncias ativas é prestada pelo país terceiro.

3. A Comissão deve verificar regularmente se as condições previstas no n.º 1 são cumpridas. A primeira verificação deve ter lugar, no máximo, três anos após a inclusão do país terceiro na lista referida no n.º 2.

4. A Comissão deve proceder à avaliação referida no n.º 1 e à verificação referida no n.º 3 em cooperação com a Agência e as autoridades competentes dos Estados-Membros.

Secção 3

Princípios de boas práticas de fabrico e de distribuição

*Artigo 160.º*

Regras aplicáveis aos medicamentos e às substâncias ativas

A Comissão ~~pode~~***fica habilitada a*** adotar atos ~~de execução~~***delegados*** nos termos do artigo ~~214.º, n.º 2,~~***215.º*** para complementar a presente diretiva, especificando: **[Alt. 279]**

a) Os princípios de boas práticas de fabrico e de distribuição de medicamentos, complementados, se for caso disso, por medidas específicas aplicáveis, nomeadamente, às formas farmacêuticas, aos medicamentos ou às atividades de fabrico, em conformidade com os princípios de boas práticas de fabrico;

b) Os princípios de boas práticas de fabrico e de distribuição de substâncias ativas~~.~~***;***

***b-A) As medidas destinadas a reduzir o impacto negativo no ambiente decorrente do fabrico de medicamentos.*** **[Alt. 280]**

Se for caso disso, estes princípios devem ser especificados em coerência com os princípios de boas práticas estabelecidos nos termos de qualquer outro quadro jurídico da União.

*Artigo 161.º*

Regras aplicáveis aos excipientes

A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 215.º para complementar a presente diretiva no que diz respeito à avaliação formal dos riscos para determinar as boas práticas de fabrico adequadas aplicáveis aos excipientes a que se refere o artigo 147.º, n.º 2. Essa avaliação do risco deve ter em conta os requisitos de outros sistemas de qualidade adequados, bem como a origem dos excipientes, a utilização a que estes se destinam e anteriores ocorrências de defeitos de qualidade.

Capítulo XII

Distribuição por grosso e venda à distância

Secção 1

Distribuição por grosso e intermediação de medicamentos

*Artigo 162.º*

Distribuição por grosso de medicamentos

1. Sem prejuízo do artigo 5.º, os Estados-Membros devem tomar todas as medidas necessárias para que, no seu território, apenas sejam distribuídos medicamentos para os quais tenha sido emitida uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o direito da União.

2. No caso da distribuição por grosso, incluindo o armazenamento, os medicamentos devem ser abrangidos por uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado ou por uma autorização nacional de introdução no mercado.

3. Os distribuidores que tencionem importar um medicamento de outro Estado-Membro devem notificar o titular da autorização de introdução no mercado e a autoridade competente do Estado-Membro no qual o medicamento será importado da sua intenção de o importar.

4. No caso de medicamentos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado, a notificação referida no n.º 3 dirigida à autoridade competente do Estado-Membro deve decorrer sem prejuízo dos procedimentos adicionais previstos na legislação desse Estado-Membro e das taxas a pagar à autoridade competente do Estado-Membro pelo exame da notificação.

5. No caso de medicamentos abrangidos por uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, o distribuidor deve apresentar a mesma notificação a que se refere o n.º 3 à Agência, que será responsável por verificar o cumprimento das condições estabelecidas na legislação da União relativa aos medicamentos e nas autorizações de introdução no mercado. Para este controlo, é devida uma taxa à Agência.

*Artigo 163.º*

Autorização para a distribuição por grosso de medicamentos

1. A autoridade competente do Estado-Membro em causa deve tomar todas as medidas necessárias para assegurar que a distribuição por grosso de medicamentos esteja condicionada à posse de uma autorização de exercício da atividade de grossista de medicamentos («autorização de distribuição por grosso»). A autorização de distribuição por grosso deve indicar as instalações, ~~os~~***as categorias de*** medicamentos e as operações de distribuição por grosso para os quais é válida. **[Alt. 281]**

2. Caso as pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público possam igualmente, por força da legislação nacional, exercer uma atividade de grossista, essas pessoas ficam sujeitas à autorização referida no n.º 1.

3. A autorização de fabrico exigida nos termos do artigo 142.º deve incluir uma autorização de distribuição por grosso dos medicamentos por ela abrangidos. A autorização de distribuição por grosso não dispensa a obrigação, prevista no artigo 142.º, de ser titular de uma autorização de fabrico e de cumprir as condições estabelecidas a esse respeito, mesmo que a atividade de fabrico ou de importação seja secundária.

4. A autoridade competente do Estado-Membro em causa deve introduzir as informações relativas às autorizações de distribuição por grosso na base de dados da União referida no artigo 188.º, n.º 15.

5. A autoridade competente do Estado-Membro que concedeu a autorização de distribuição por grosso para instalações situadas no seu território deve assegurar a realização, com uma frequência adequada, de controlos das pessoas autorizadas a exercer a atividade de grossista de medicamentos e as inspeções das respetivas instalações.

A autoridade competente do Estado-Membro que concedeu a autorização de distribuição por grosso deve suspender ou revogar a autorização se deixarem de estar preenchidas as condições para a sua concessão estabelecidas no artigo 162.º. Nesse caso, o Estado-Membro deve, sem demora injustificada, informar os outros Estados-Membros e a Comissão desse facto.

6. Sempre que uma autoridade competente de um Estado-Membro considere que as condições para a concessão de uma autorização de distribuição por grosso estabelecidas no artigo 162.º não estão preenchidas no que diz respeito a uma autorização de distribuição por grosso concedida pela autoridade competente de outro Estado-Membro, essa autoridade deve informar desse facto, sem demora injustificada, a Comissão e a autoridade competente do outro Estado-Membro. A autoridade competente do outro Estado-Membro deve tomar as medidas que considerar necessárias e deve informar a Comissão e a autoridade competente do primeiro Estado-Membro dessas medidas e dos respetivos motivos.

*Artigo 164.º*

Requisitos aplicáveis a uma autorização de distribuição por grosso

1. A fim de obter uma autorização de distribuição por grosso, os requerentes devem apresentar um pedido por via eletrónica à autoridade competente do Estado-Membro em causa.

2. O pedido referido no n.º 1 deve incluir as seguintes informações:

a) Uma confirmação e prova de que os requerentes dispõem de locais, instalações e equipamentos adequados e suficientes, por forma a assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos;

b) Uma confirmação e prova de que os requerentes dispõem de pessoal, devidamente formado, nomeadamente uma pessoa qualificada designada como responsável, que preencha as condições previstas na legislação do Estado-Membro em causa;

c) Um compromisso de cumprir as obrigações que lhe incumbem por força do artigo 166.º.

*Artigo 165.º*

Concessão de uma autorização de distribuição por grosso

1. Os representantes oficiais da autoridade competente do Estado-Membro em causa devem proceder a uma inspeção para confirmar a exatidão das informações apresentadas em conformidade com o artigo 164.º.

Se a exatidão das informações for confirmada em conformidade com o primeiro parágrafo, e o mais tardar 90 dias após a receção do pedido apresentado em conformidade com o artigo 164.º, a autoridade competente do Estado-Membro deve conceder ou recusar uma autorização de distribuição por grosso.

2. A autoridade competente do Estado-Membro em causa pode exigir que o requerente forneça, por via eletrónica, todas as informações necessárias relativas aos dados necessários para a concessão da autorização de distribuição por grosso. Nesse caso, o prazo previsto no n.º 1 deve ser suspenso até que sejam fornecidas as informações adicionais necessárias.

3. A autoridade competente do Estado-Membro pode conceder uma autorização de distribuição por grosso sob certas condições.

4. A autorização de distribuição por grosso só é aplicável às instalações especificadas na autorização.

*Artigo 166.º*

Obrigações do titular da autorização de distribuição por grosso

1. Os Estados-Membros devem assegurar que os titulares de autorizações de distribuição por grosso:

a) Disponham dos serviços de pessoal que responda aos requisitos legais em vigor no Estado-Membro relativos à distribuição por grosso;

b) Permitam o acesso permanente dos representantes oficiais da autoridade competente do Estado-Membro às suas instalações e equipamentos a que se refere o artigo 164.º, n.º 2, alínea a);

c) Obtenham, nomeadamente através de transações financeiras, os seus medicamentos apenas junto de pessoas que sejam elas próprias titulares de uma autorização de distribuição por grosso na União ou de uma autorização de fabrico referida no artigo 163.º, n.º 3;

d) Forneçam, nomeadamente através de transações financeiras, medicamentos apenas a pessoas que sejam elas próprias titulares de autorizações de distribuição por grosso ou que estejam autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público;

e) Confirmem que os medicamentos recebidos não são falsificados, verificando o dispositivo de segurança na embalagem exterior, de acordo com os requisitos estabelecidos nos atos delegados adotados nos termos do artigo 67.º, n.º 2, segundo parágrafo;

f) Disponham de um plano de emergência que permita a execução efetiva de uma recolha do mercado ordenada pelas autoridades competentes ou efetuada em cooperação com o fabricante ou com o titular da autorização de introdução do em causa;

g) Conservem registos, relativamente a qualquer medicamento recebido, expedido ou objeto de intermediação, que contenham pelo menos as seguintes informações:

i) a data de receção, expedição ou intermediação do medicamento,

ii) o nome do medicamento,

iii) a quantidade do medicamento recebido, fornecido ou objeto de intermediação,

iv) o nome e endereço do fornecedor ou do destinatário do medicamento, consoante o caso,

v) o número do lote de fabrico do medicamento, pelo menos para os medicamentos dotados dos dispositivos de segurança referidos no artigo 67.º;

h) Mantenham os registos referidos na alínea g) à disposição das autoridades competentes dos Estados-Membros, para efeitos de inspeção, durante um período de cinco anos;

i) Observem os princípios de boas práticas de distribuição de medicamentos nos termos do artigo 160.º;

j) Mantenham um sistema de qualidade, que estabeleça responsabilidades, procedimentos e medidas de gestão dos riscos em relação às suas atividades;

k) Informem imediatamente a autoridade competente do Estado-Membro e, se aplicável, o titular da autorização de introdução no mercado, dos medicamentos que recebem ou que lhes são oferecidos que identifiquem como medicamentos falsificados ou que suspeitem que sejam falsificados;

l) Garantam permanentemente o abastecimento adequado e contínuo de uma variedade de medicamentos aptos a responder às necessidades de um território geograficamente determinado e assegurem o fornecimento de encomendas em todo o território em questão, num prazo razoável, a definir na legislação nacional;

m) Cooperem com ***todas as partes interessadas, nomeadamente*** os titulares de autorizações de introdução no mercado e com as autoridades competentes dos Estados-Membros em matéria de segurança do abastecimento. **[Alt. 282]**

2. Se o medicamento for obtido de outro distribuidor por grosso, os titulares das autorizações de distribuição por grosso que obtêm o medicamento devem verificar se o distribuidor por grosso que é seu fornecedor cumpre os princípios de boas práticas de distribuição. Isto inclui verificar se o distribuidor por grosso que é seu fornecedor é titular de uma autorização de distribuição por grosso, ou de uma autorização de fabrico referida no n.º 163, n.º 3.

3. Se o medicamento for obtido de um fabricante ou importador, os titulares das autorizações de distribuição por grosso devem verificar se esse fabricante ou importador é titular de uma autorização de fabrico.

4. Se o medicamento for obtido através de um intermediário de medicamentos, os titulares das autorizações de distribuição por grosso devem verificar se o intermediário do medicamento cumpre os requisitos estabelecidos no artigo 171.º.

*Artigo 167.º*

Obrigação de abastecimento de medicamentos

1. No que diz respeito ao abastecimento de medicamentos aos farmacêuticos e às pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público, os Estados-Membros não podem impor ao titular da autorização de distribuição por grosso, concedida por outro Estado-Membro, qualquer obrigação, nomeadamente de serviço público, mais estrita que as que impõem às pessoas que eles próprios autorizaram a exercer uma atividade equivalente.

2. Os distribuidores grossistas de um medicamento colocado no mercado de um Estado-Membro devem assegurar, no limite das respetivas responsabilidades, o abastecimento adequado e contínuo desse medicamento às farmácias e às pessoas autorizadas a fornecer medicamentos, de forma a satisfazer as necessidades dos doentes do Estado-Membro em causa.

3. As modalidades de aplicação do presente artigo devem, além disso, justificar-se por razões de proteção da saúde pública e ser proporcionais ao objetivo dessa proteção, no respeito pelas regras do Tratado, nomeadamente as relativas à livre circulação das mercadorias e à concorrência.

*Artigo 168.º*

Documentação que acompanha os medicamentos fornecidos

1. Em relação a todos os abastecimentos de medicamentos a qualquer pessoa autorizada ou habilitada a fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro em causa, o grossista autorizado deve ~~juntar~~***fornecer*** um documento***, que pode ser enviado em formato eletrónico,*** que permita determinar o seguinte: **[Alt. 283]**

a) A data do abastecimento;

b) O nome e a forma farmacêutica do medicamento;

c) A quantidade do medicamento fornecido;

d) O nome e endereço do fornecedor e do destinatário do medicamento;

e) O número do lote do medicamento, pelo menos para os medicamentos dotados dos dispositivos de segurança referidos no artigo 67.º.

2. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas adequadas para garantir que as pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público possam prestar as informações que permitam retraçar as vias de distribuição de cada medicamento.

*Artigo 169.º*

Requisitos nacionais aplicáveis à distribuição por grosso

O disposto no presente capítulo não prejudica a aplicação de disposições mais estritas a que os Estados-Membros sujeitem a distribuição por grosso de:

a) Estupefacientes ou substâncias psicotrópicas;

b) Medicamentos derivados do sangue;

c) Medicamentos imunológicos; e

d) Medicamentos radiofarmacêuticos.

*Artigo 170.º*

Distribuição por grosso a países terceiros

No caso da distribuição por grosso de medicamentos para países terceiros, não é aplicável o artigo 162.º, nem o artigo 166.º, n.º 1, alínea c).

Caso forneçam medicamentos a pessoas em países terceiros, os distribuidores grossistas devem assegurar que esses fornecimentos sejam feitos unicamente a pessoas autorizadas ou habilitadas a receber medicamentos para fins de distribuição por grosso ou fornecimento ao público nos termos das disposições legais e administrativas em vigor no país terceiro em causa.

O artigo 168.º aplica-se ao abastecimento de medicamentos a pessoas em países terceiros autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público.

*Artigo 171.º*

Intermediação de medicamentos

1. As pessoas que se dedicam à intermediação de medicamentos devem assegurar que os medicamentos objeto de intermediação estão cobertos por uma autorização de introdução no mercado válida.

As pessoas que se dedicam à intermediação de medicamentos devem dispor de um endereço permanente e de dados de contacto na União que permitam às autoridades competentes dos Estados-Membros identificá-las e localizá-las com exatidão, comunicar com elas e supervisionar as suas atividades.

Os requisitos estabelecidos no artigo 166.º, n.º 1, alíneas e) a j), são aplicáveis, *mutatis mutandis*, à intermediação de medicamentos.

2. As pessoas só se podem dedicar à intermediação de medicamentos se estiverem registadas junto da autoridade competente do Estado-Membro onde têm o seu endereço permanente, como se refere no n.º 1, segundo parágrafo. Para se registarem, as pessoas em causa devem indicar à autoridade competente, por via eletrónica, pelo menos o seu nome e endereço permanente. Devem notificar sem demora, por via eletrónica, a autoridade competente do Estado-Membro de qualquer alteração dos mesmos.

A autoridade competente do Estado-Membro deve introduzir as informações referidas no primeiro parágrafo num registo disponível ao público.

3. Os princípios referidos no artigo 160.º devem incluir disposições específicas para a atividade de intermediação.

4. As inspeções referidas no artigo 188.º devem ser efetuadas sob a responsabilidade do Estado-Membro em que está registada a pessoa que se dedica à intermediação de medicamentos.

Se uma pessoa que se dedica à intermediação de medicamentos não cumprir os requisitos estabelecidos no presente artigo, a autoridade competente do Estado-Membro pode decidir excluí-la do registo referido no n.º 2. Nesse caso, a autoridade competente do Estado-Membro deve notificar desse facto a pessoa em causa.

Secção 2

Vendas à distância ao público

*Artigo 172.º*

Requisitos gerais para a venda à distância

1. Sem prejuízo da legislação nacional que proíbe a disponibilização para venda à distância de medicamentos ao público através de serviços da sociedade da informação, os Estados-Membros devem assegurar que os medicamentos sejam disponibilizados para venda à distância através de serviços, tal como definidos na Diretiva (UE) 2015/1535 do Parlamento Europeu e do Conselho relativa a um procedimento de informação no domínio das regulamentações técnicas e das regras relativas aos serviços da sociedade da informação ([52]), nas seguintes condições:

a) A pessoa singular ou coletiva que disponibiliza medicamentos para venda à distância está autorizada ou habilitada a fornecer medicamentos ao público, inclusivamente à distância, nos termos da legislação nacional do Estado-Membro em que essa pessoa se encontra estabelecida***, cumprindo, se for caso disso, as condições referidas no n.º 2 do presente artigo***; **[Alt. 284]**

b) A pessoa a que se refere a alínea a) comunicou ao Estado-Membro em que se encontra estabelecida, pelo menos, as seguintes informações:

   i) o nome ou a firma e endereço permanente do local de atividade a partir do qual os medicamentos em causa são fornecidos,

   ii) a data de início da atividade de disponibilização de medicamentos para venda à distância ao público através de serviços da sociedade da informação,

([52]) Diretiva (UE) 2015/1535 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de setembro de 2015, relativa a um procedimento de informação no domínio das regulamentações técnicas e das regras relativas aos serviços da sociedade da informação (JO L 241 de 17.9.2015, p. 1).

iii) o endereço do sítio Web utilizado para o efeito e todas as informações necessárias para identificar esse sítio Web,

iv) se aplicável, a classificação quanto à dispensa ao público, nos termos do capítulo IV, dos medicamentos disponíveis para venda à distância ao público através de serviços da sociedade da informação.

Estas informações são atualizadas sempre que necessário;

c) Os medicamentos cumprem a legislação nacional do Estado-Membro de destino, nos termos do artigo 5.º, n.º 1;

d) Sem prejuízo dos requisitos de informação estabelecidos na Diretiva 2000/31/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([53]), o sítio Web que disponibiliza os medicamentos contém, pelo menos:

i) os dados de contacto da autoridade competente do Estado-Membro ou da autoridade notificada nos termos da alínea b),

ii) uma hiperligação ao sítio Web, referido no artigo 174.º, do Estado-Membro de estabelecimento,

iii) o logótipo comum referido no artigo 173.º, claramente visível em cada página do sítio Web que disponibiliza medicamentos para venda à distância ao público. O logótipo comum deve dispor de uma hiperligação que permita o acesso da pessoa constante da lista referida no artigo 174.º, n.º 1, alínea c).

2. Os Estados-Membros podem impor condições, justificadas por razões de proteção da saúde pública, à venda a retalho no seu território de medicamentos disponibilizados para venda à distância ao público através de serviços da sociedade da informação.

3. Sem prejuízo do disposto na Diretiva 2000/31/CE e dos requisitos estabelecidos na presente secção, os Estados-Membros devem igualmente tomar as medidas necessárias para assegurar que pessoas que não as referidas no n.º 1, que disponibilizem medicamentos para venda à distância ao público através de serviços da sociedade da informação e que operem no seu território, são sujeitas a sanções eficazes, proporcionadas e dissuasivas.

*Artigo 173.º*

Requisitos aplicáveis ao logótipo comum

1. Deve ser criado um logótipo comum que seja reconhecível em toda a União e permita simultaneamente identificar o Estado-Membro onde se encontra estabelecida a pessoa que oferece medicamentos para venda à distância ao público. Esse logótipo deve ser claramente visível nos sítios Web que disponibilizam medicamentos para venda à distância ao público em conformidade com o artigo 172.º, n.º 1, alínea d).

2. A fim de harmonizar o funcionamento do logótipo comum, a Comissão deve adotar atos de execução relativos:

a) Aos requisitos técnicos, eletrónicos e criptográficos que permitam verificar a autenticidade do logótipo comum;

b) À conceção do logótipo comum.

Esses atos de execução devem ser revistos, se necessário, de modo a ter em conta os progressos técnicos e científicos. Os referidos atos de execução são adotados em conformidade com o procedimento referido no artigo 214.º, n.º 2.

*Artigo 174.º*

Informações sobre o fornecimento à distância ao público

1. Cada Estado-Membro deve criar um sítio Web que forneça, pelo menos:

a) Informações sobre a legislação nacional aplicável à disponibilização de medicamentos para venda à distância ao público através de serviços da sociedade da informação, incluindo informações sobre a possibilidade de se verificarem diferenças entre os Estados-Membros no que se refere à classificação de medicamentos e às condições para o seu fornecimento;

([53]) Diretiva 2000/31/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 8 de junho de 2000, relativa a certos aspetos legais dos serviços da sociedade de informação, em especial do comércio eletrónico, no mercado interno («Diretiva sobre o comércio eletrónico») (JO L 178 de 17.7.2000, p. 1).

b) Informações sobre a finalidade do logótipo comum;

c) A lista das pessoas que disponibilizam medicamentos para venda à distância ao público através de serviços da sociedade da informação em conformidade com o artigo 172.º, bem com o endereço dos seus sítios Web;

d) Informações sobre os riscos associados aos medicamentos fornecidos ilegalmente ao público através de serviços da sociedade da informação.

Este sítio Web deve conter uma hiperligação ao sítio Web referido no n.º 2.

2. A Agência deve criar um sítio Web que preste as informações referidas no n.º 1, primeiro parágrafo, alíneas b) e d), informações sobre a legislação aplicável da União relativa aos medicamentos falsificados, bem como hiperligações aos sítios Web dos Estados-Membros referidos no n.º 1. O sítio Web da Agência deve mencionar expressamente que os sítios Web dos Estados-Membros dispõem de informações sobre pessoas autorizadas ou habilitadas a disponibilizar medicamentos para venda à distância no Estado-Membro em causa.

3. A Comissão, em cooperação com a Agência e com as autoridades competentes, deve realizar ou promover campanhas de informação, destinadas ao grande público, sobre os perigos dos medicamentos falsificados. Essas campanhas devem sensibilizar os consumidores para os riscos relacionados com os medicamentos fornecidos ilegalmente através de vendas à distância, bem como para o funcionamento do logótipo comum e dos sítios Web referidos nos n.os 1 e 2.

## Capítulo XIII

## Publicidade

### *Artigo 175.º*

### Definição de publicidade dos medicamentos

1. Para efeitos do presente capítulo, a «publicidade de produtos fitofarmacêuticos» consiste em qualquer forma de atividade de informação porta a porta, de prospeção ou de incentivo destinada a promover a prescrição, o fornecimento, a venda ou o consumo de medicamentos.

Inclui, em especial:

a) A publicidade dos medicamentos junto do público em geral;

b) A publicidade dos medicamentos junto das pessoas habilitadas a receitá-los ou a fornecê-los;

c) A visita de delegados de propaganda médica a pessoas habilitadas a receitar medicamentos;

d) O fornecimento de amostras de medicamentos;

e) O incentivo à prescrição ou ao fornecimento de medicamentos, através da concessão, oferta ou promessa de benefícios pecuniários ou em espécie~~, exceto quando o seu valor intrínseco seja insignificante~~; **[Alt. 285]**

f) O patrocínio de reuniões de promoção a que assistam pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos;

g) O patrocínio de congressos científicos em que participem pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos, nomeadamente a tomada a cargo das respetivas despesas de deslocação e estadia nessa ocasião;

h) A publicidade relacionada com medicamentos, que não se refere a medicamentos específicos.

2. O presente capítulo não abrange:

a) A rotulagem e os folhetos informativos, que estão sujeitos às disposições do capítulo VI;

b) A correspondência, eventualmente acompanhada de qualquer documento não promocional, necessária para dar resposta a uma pergunta específica sobre um determinado medicamento;

c) As informações concretas e os documentos de referência relativos, por exemplo, às mudanças de embalagem, às advertências sobre os efeitos secundários no âmbito da farmacovigilância, bem como aos catálogos de venda e às listas de preços, desde que não contenham quaisquer alegações sobre o medicamento;

d) As informações relativas à saúde humana ou a doenças humanas, desde que não façam referência, ainda que indireta, a um medicamento.

*Artigo 176.º*

Disposições gerais aplicáveis à publicidade dos medicamentos

1. Os Estados-Membros devem proibir toda a publicidade de medicamentos para os quais não tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado.

2. Todos os elementos da publicidade dos medicamentos devem estar de acordo com as informações constantes do resumo das características do medicamento.

3. A publicidade dos medicamentos:

a) Deve fomentar a utilização racional dos medicamentos, apresentando-os de modo objetivo e sem exagerar as suas propriedades;

b) Deve ser exata, verificável e não induzir em erro***;***

***b-A) Não deve induzir a uma utilização excessiva ou abusiva do medicamento.*** **[Alt. 286]**

4. É proibida qualquer forma de publicidade que vise destacar negativamente outro medicamento. É igualmente proibida a publicidade que sugira que um medicamento é mais seguro ou mais eficaz do que outro medicamento, a menos que tal seja demonstrado e apoiado pelo resumo das características do medicamento ***para as indicações relevantes e a população de doentes***. **[Alt. 287]**

*Artigo 177.º*

Restrições aplicáveis à publicidade dos medicamentos

1. Os Estados-Membros devem proibir a publicidade junto do público em geral dos medicamentos que:

a) Só possam ser obtidos mediante receita médica, nos termos do capítulo IV;

b) Contenham substâncias classificadas como psicotrópicas ou estupefacientes na aceção das convenções internacionais;

***b-A) São antibióticos ou antimicrobianos relativamente aos quais existe um risco identificado de resistência antimicrobiana, tal como referido no artigo 51.º, n.º 1-A.*** **[Alt. 288]**

2. Podem ser objeto de publicidade junto do público em geral os medicamentos que, dada a sua composição e finalidade, sejam previstos e concebidos para serem utilizados sem intervenção ~~médica~~***de um profissional de saúde*** para efeitos de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento, e se necessário com o conselho do farmacêutico. **[Alt. 289]**

3. Os Estados-Membros podem proibir no seu território a publicidade junto do público em geral dos medicamentos que possam ser comparticipados.

4. A proibição referida no n.º 1 não se aplica às campanhas de vacinação ~~efetuadas pela indústria e~~ aprovadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros.

5. A proibição referida no n.º 1 aplica-se sem prejuízo do disposto no artigo 21.º da Diretiva 2010/13/UE.

6. Os Estados-Membros devem proibir a distribuição direta de medicamentos ao público, para efeitos de promoção pela indústria.

*Artigo 178.º*

Publicidade junto do público em geral

1. Sem prejuízo do disposto no artigo 177.º, toda a publicidade de um dado medicamento junto do público em geral deve:

a) Ser concebida por forma a que o caráter publicitário da mensagem seja evidente e o produto seja claramente identificado como medicamento;

b) Incluir, no mínimo, as seguintes informações:

   i) o nome do medicamento, bem como o nome comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância ativa,

   ii) as informações indispensáveis à adequada utilização ***e eliminação*** do medicamento, **[Alt. 291]**

iii) um convite explícito e legível à leitura atenta das instruções que constam do folheto informativo ou da embalagem exterior, consoante o caso***, e à consulta de um médico ou farmacêutico para informações adicionais***. **[Alt. 292]**

2. Os Estados-Membros podem determinar que a publicidade de um medicamento junto do público pode, em derrogação do n.º 1, incluir apenas o nome do medicamento ou a sua substância ativa, ou a sua marca quando se destine exclusivamente a recordar essa marca.

***2-A. A Comissão adota atos delegados em conformidade com o artigo 215.º para completar a presente diretiva, especificando os requisitos relativos à publicidade direta e indireta de medicamentos através das redes sociais e de outras plataformas de comunicação social e à divulgação de produtos por celebridades e influenciadores.*** **[Alt. 293]**

*Artigo 179.º*

Restrições à publicidade junto do público em geral

1. A publicidade de um dado medicamento junto do público em geral não pode incluir qualquer elemento que:

a) Possa fazer crer supérflua a consulta médica ou a intervenção cirúrgica, nomeadamente através da sugestão de um diagnóstico ou da preconização de um tratamento por correspondência;

b) Sugira uma garantia da ação do medicamento, sem reações adversas, com resultados superiores ou equivalentes aos de outro tratamento ou medicamento;

c) Sugira que o estado normal de saúde da pessoa pode ser melhorado através da utilização do medicamento;

d) Sugira que o estado normal de saúde da pessoa pode ser prejudicado caso o medicamento não seja utilizado;

e) Se destine exclusiva ou principalmente a crianças;

f) Faça referência a uma recomendação formulada por um cientista, um profissional da saúde ou uma pessoa que, embora não sendo cientista nem profissional da saúde, possa, pela sua celebridade, incitar ao consumo de medicamentos;

g) Trate o medicamento como um alimento, produto cosmético ou qualquer outro produto de consumo;

h) Sugira que a segurança ou a eficácia do medicamento se deve ao facto de se tratar de uma substância natural ***ou não química***; **[Alt. 294]**

i) Possa induzir, por uma descrição ou representação detalhada da anamnese, a um falso autodiagnóstico;

j) Se refira de forma abusiva, assustadora ou enganosa a atestações de cura;

k) Utilize de forma abusiva, assustadora ou enganosa representações visuais das alterações do corpo humano causadas por doenças ou lesões, ou da ação de um medicamento no corpo humano ou em partes do corpo humano.

2. A proibição estabelecida no n.º 1, alínea d), não se aplica às campanhas de vacinação referidas no artigo 177.º, n.º 4.

*Artigo 180.º*

Publicidade dirigida a pessoas habilitadas a receitar, a administrar ou a fornecer medicamentos

1. Toda a publicidade de um medicamento junto das pessoas habilitadas para o receitar, administrar ou fornecer deve incluir:

a) As informações essenciais compatíveis com o resumo das características do medicamento;

b) A classificação quanto à dispensa ao público do medicamento.

Os Estados-Membros podem exigir, além disso, que esta publicidade inclua o preço de venda ou a tarifa indicativa das várias formas de apresentação e as condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

2. Os Estados-Membros podem determinar que a publicidade de um medicamento junto das pessoas habilitadas para o receitar, administrar ou fornecer pode, em derrogação do n.º 1, incluir apenas o nome do medicamento e a sua denominação comum internacional, caso exista, ou a sua marca, quando se destine exclusivamente a recordar esse nome ou essa marca.

*Artigo 181.º*

Documentação de apoio para a publicidade dirigida a pessoas habilitadas a receitar, a administrar ou a fornecer medicamentos

1. Toda a documentação relativa a um dado medicamento, que seja distribuída no âmbito da promoção deste junto das pessoas habilitadas para o receitar, administrar ou fornecer deve incluir, no mínimo, as informações enumeradas no artigo 180.º, n.º 1, e indicar a data em que foi redigida ou revista pela última vez.

2. Todas as informações contidas na documentação a que se refere o n.º 1 devem ser exatas, atualizadas, verificáveis e suficientemente completas para que o destinatário possa formar uma opinião pessoal quanto ao valor terapêutico do medicamento em causa.

3. As citações, quadros e outras ilustrações provenientes de revistas médicas ou outras obras científicas utilizados na documentação referida no n.º 1 devem ser fielmente reproduzidos e indicada a sua fonte exata.

*Artigo 182.º*

Obrigações relacionadas com os delegados de propaganda médica

1. Os delegados de propaganda médica devem ser adequadamente formados pela firma que os emprega e dispor de conhecimentos científicos bastantes para que possam fornecer informações precisas e tão completas quanto possível sobre os medicamentos que promovem. As informações fornecidas pelos delegados de propaganda médica devem estar em conformidade com o artigo 176.º.

2. Em cada uma das visitas, os delegados de informação médica devem apresentar à pessoa visitada ou colocar à sua disposição, quanto a cada um dos medicamentos que apresentem, o resumo das características do medicamento, completado, quando a legislação do Estado-Membro o permitia, pelas informações sobre o preço e as condições de reembolso a que se refere o artigo 180.º, n.º 1, segundo parágrafo.

3. Os delegados de propaganda médica devem comunicar ao serviço científico referido no artigo 187.º, n.º 1, quaisquer informações relativas à utilização dos medicamentos que publicitam, em especial no que se refere a reações adversas, que lhes sejam transmitidas pelas pessoas visitadas.

*Artigo 183.º*

Promoção de medicamentos

1. No âmbito da promoção de medicamentos junto das pessoas habilitadas para os receitar ou fornecer, é proibido conceder, oferecer ou prometer a essas pessoas quaisquer prémios, benefícios pecuniários ou benefícios em espécie~~, exceto quando se trate de objetos de valor insignificante e não estejam relacionados com a prática da medicina ou da farmacologia~~. **[Alt. 295]**

2. Nas ações de promoção de vendas, o acolhimento deve sempre limitar-se estritamente ao objetivo principal da ação e não pode ser alargado a pessoas que não estejam habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos.

3. As pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos não podem solicitar nem aceitar qualquer dos incentivos proibidos nos termos do n.º 1 ou contrários ao n.º 2.

4. As medidas ou práticas comerciais existentes nos Estados-Membros em matéria de preços, margens e descontos não são afetadas pelos n.ºs 1, 2 e 3.

*Artigo 184.º*

Acolhimento em eventos científicos

O disposto no artigo 183.º, n.º 1, não obsta ao acolhimento de forma direta ou indireta, em manifestações de caráter exclusivamente profissional e científico. Esse acolhimento deve sempre limitar-se estritamente ao objetivo científico principal da manifestação. Não pode ser alargado a pessoas que não estejam habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos.

*Artigo 185.º*

Fornecimento de amostras de medicamentos

1. As amostras gratuitas de medicamento apenas podem ser entregues a título excecional às pessoas habilitadas a receitar e nas seguintes condições:

a) Um número de amostras de cada medicamento por ano e por pessoa habilitada a receitar deve ser limitado;

b) Cada fornecimento de amostras deve ter por base um pedido escrito, datado e assinado, proveniente das pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos;

c) As pessoas habilitadas a fornecer amostras devem manter um sistema adequado de controlo e de responsabilização;

d) As amostras não devem ser maiores que a mais pequena das embalagens comercializadas;

e) As amostras devem conter a menção «amostra médica gratuita — venda proibida» ou qualquer outra indicação de significado análogo;

f) As amostras devem ser acompanhadas de uma cópia do resumo das características do medicamento;

g) Não pode ser fornecida qualquer amostra de medicamentos contendo substâncias classificadas como ***antibióticas,*** psicotrópicas ou estupefacientes na aceção das convenções internacionais. **[Alt. 296]**

2. A título excecional, podem também ser fornecidas amostras gratuitas de medicamentos não sujeitos a receita médica a pessoas habilitadas a fornecê-los, nas condições previstas no n.º 1.

3. Os Estados-Membros podem restringir ainda mais a distribuição de amostras de determinados medicamentos.

*Artigo 186.º*

Aplicação das disposições em matéria de publicidade pelos Estados-Membros

1. Os Estados-Membros devem velar por que existam meios adequados e eficazes para o controlo da publicidade dos medicamentos. ***Pelo menos no que respeita à publicidade dirigida ao grande público,*** esses meios, que ~~podem~~***devem*** basear-se num sistema de controlo prévio~~,~~ ***e*** devem sempre incluir disposições nos termos das quais as pessoas ou organizações que, de acordo com a legislação nacional, tenham um interesse legítimo na proibição de publicidade incompatível com o presente capítulo, possam intentar uma ação judicial contra essa publicidade ou submeter essa publicidade à apreciação da autoridade competente do Estado-Membro, quer para deliberar sobre as queixas quer para prosseguir as ações judiciais adequadas. **[Alt. 297]**

2. No âmbito das disposições a que se refere o n.º 1, os Estados-Membros devem conferir aos tribunais ou às autoridades competentes dos Estados-Membros, no caso de considerarem que tais medidas são necessárias, tendo em conta todos os interesses em jogo e, nomeadamente, o interesse geral, poderes que os habilitem:

a) A ordenar a cessação de uma publicidade enganosa ou a dar início aos procedimentos adequados para fazer cessar esta publicidade; ou

b) A proibir tal publicidade ou dar início aos procedimentos adequados para ordenar a proibição da publicidade enganosa quando ela não tenha ainda sido levada ao conhecimento do público, mas quando a sua publicação esteja iminente.

Os Estados-Membros devem conferir aos tribunais ou às autoridades competentes dos Estados-Membros os poderes referidos no primeiro parágrafo, alíneas a) e b), mesmo na ausência de prova de ter havido uma perda ou prejuízo real ou de uma intenção ou negligência da parte do anunciante.

3. Os Estados-Membros devem providenciar para que as medidas referidas no n.º 2 possam ser tomadas no âmbito de um processo acelerado, quer com efeito provisório, quer com efeito definitivo.

Incumbe a cada Estado-Membro determinar a opção escolhida de entre as duas opções previstas no primeiro parágrafo.

4. Os Estados-Membros podem conferir aos tribunais ou às autoridades competentes dos Estados-Membros, tendo em vista eliminar os efeitos persistentes de uma publicidade enganosa cuja cessação tenha sido ordenada por decisão definitiva, os poderes que os habilitem:

a) A exigir a publicação desta decisão, no todo ou em parte e da forma que considerem adequada;

b) A exigir, além disso, a publicação de um comunicado retificativo.

***4-A. Os Estados-Membros devem criar e manter um registo nacional de transparência de transferências de valor relativas às atividades de publicidade referidas nos artigos 175.º, 177.º, 180.º e 182.º a 185.º dirigidas às pessoas habilitadas a receitar medicamentos. A Comissão deve publicar no seu sítio Web uma lista de todos os registos nacionais.*** **[Alt. 298]**

***4-B. Os registos nacionais referidos no n.º 4-A do presente artigo devem incluir, pelo menos, as seguintes informações:***

***a) O nome do titular da autorização de introdução no mercado;***

***b) O nome de uma pessoa habilitada a receitar medicamentos;***

***c) O medicamento em causa;***

***d) O tipo de atividade publicitária, referida no artigo 175.º, n.º 1, alíneas b) a g), e no artigo 184.º;***

***e) O valor monetário.*** **[Alt. 299]**

***4-C. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem utilizar o registo nacional de transparência referido no n.º 4-A para apresentar as informações referidas no n.º 4-B relativamente a cada pessoa habilitada a receitar medicamentos no respetivo Estado-Membro em que essa atividade tenha lugar.*** **[Alt. 300]**

5. Os n.os 1 a **44-C** não excluem o controlo voluntário da publicidade dos medicamentos por organismos de auto-regulamentação ~~nem o recurso a tais organismos, caso haja processos perante esses organismos, para além dos de ordem judicial ou administrativa previstos no n.º 1~~. **[Alt. 301]**

*Artigo 187.º*

Aplicação das disposições em matéria de publicidade pelo titular da autorização de introdução no mercado

1. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem criar, nas suas empresas ou entidades sem fins lucrativos, um serviço científico responsável pela informação relativa aos medicamentos que introduzam no mercado.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve:

a) Manter à disposição ou comunicar às autoridades competentes dos Estados-Membros ou organismos responsáveis pela monitorização da publicidade dos medicamentos um exemplar de toda a publicidade realizada pela sua empresa ou entidade sem fins lucrativo, acompanhado de uma ficha que mencione os destinatários, o modo de difusão e a data da primeira difusão;

b) Certificar-se de que a publicidade dos medicamentos efetuada pela sua empresa ou entidade sem fins lucrativos observa as disposições do presente capítulo;

c) Verificar se os delegados de propaganda médica ao serviço da sua empresa ou entidade sem fins lucrativos foram adequadamente formados e respeitam as obrigações que lhes incumbem nos termos do artigo 182.º, n.os 2 e 3;

d) Fornecer às autoridades competentes dos Estados-Membros ou aos organismos responsáveis pela monitorização da publicidade dos medicamentos as informações e a assistência de que necessitam para o exercício das suas competências;

***d-A) Inscrever as atividades nos registos nacionais, tal como previsto no artigo 186.º, n.º 4-C;*** **[Alt. 302]**

e) Zelar por que as decisões tomadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros ou pelos organismos responsáveis pela monitorização da publicidade dos medicamentos sejam imediata e inteiramente respeitadas.

3. Os Estados-Membros não proíbem as atividades de copromoção de um mesmo medicamento pelos titulares de autorizações de introdução no mercado e uma ou mais empresas por eles designadas.

## Capítulo XIV

## Supervisão e controlos

### Secção 1

### Supervisão

#### *Artigo 188.º*

#### Sistema de supervisão e inspeções

1. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem, em cooperação com a Agência e, se for caso disso, com outros Estados-Membros, assegurar o cumprimento das regras da presente Diretiva, nomeadamente os princípios de boas práticas de fabrico e de boas práticas de distribuição referidos nos artigos 160.º e 161.º.

Para efeitos do primeiro parágrafo, a autoridade competente do Estado-Membro deve dispor de um sistema de supervisão que inclua as seguintes medidas:

a) Inspeções no local com aviso prévio e, se for caso disso, inspeções no local sem aviso prévio;

b) Inspeções à distância, sempre que tal se justifique;

c) Medidas de controlo da conformidade;

d) O acompanhamento eficaz das medidas referidas nas alíneas a), b) e c).

2. As autoridades competentes do Estado-Membro em causa e a Agência devem trocar informações sobre as inspeções a que se refere o n.º 1, segundo parágrafo, alíneas a) e b), planeadas ou que tenham sido realizadas, e devem cooperar na coordenação dessas inspeções.

3. A autoridade competente do Estado-Membro deve assegurar que as medidas referidas no n.º 1, segundo parágrafo, sejam executadas pelos representantes oficiais da autoridade competente do Estado-Membro:

a) Com uma frequência adequada com base no risco, nas instalações ou sobre as atividades dos fabricantes de medicamentos situados na União ou em países terceiros, incluindo, se for caso disso, em locais centrais ou descentralizados, bem como nas instalações ou sobre as atividades dos distribuidores por grosso de medicamentos localizados na União;

b) Com uma frequência adequada com base no risco, nas instalações ou sobre as atividades dos fabricantes de substâncias ativas situados na União ou em países terceiros e nas instalações ou sobre as atividades dos importadores ou distribuidores de substâncias ativas localizados na União.

4. Para determinar a frequência adequada com base no risco a que se refere o n.º 3, alínea b), a autoridade competente do Estado-Membro pode:

a) Basear-se em relatórios de inspeção de autoridades reguladoras de confiança de países terceiros;

b) Ter em conta se o fabricante da substância ativa está localizado num país terceiro incluído na lista a que se refere o artigo 159.º, n.º 2.

5. Sempre que a autoridade competente do Estado-Membro o considere necessário, em especial se existirem motivos para supor que as regras da presente diretiva não são respeitadas, incluindo os princípios de boas práticas de fabrico e de distribuição, referidos nos artigos 160.º e 161.º, ***ou com base numa avaliação do risco,*** essa autoridade pode incumbir os seus representantes oficiais de executar as medidas referidas no n.º 1, segundo parágrafo, nas instalações ou sobre as atividades de: **[Alt. 303]**

a) Fabricantes ou importadores de medicamentos que solicitem uma autorização de importação de fabrico ou distribuidores por grosso que solicitem uma autorização de distribuição por grosso;

b) Fabricantes de substâncias ativas que solicitem um registo ou locais de fabrico que solicitem um registo como locais descentralizados;

c) Titulares de autorizações de introdução no mercado;

d) Distribuidores de medicamentos***, fabricantes ou distribuidores*** ~~ou~~ de substâncias ativas estabelecidos em países terceiros; **[Alt. 304]**

e) Fabricantes de excipientes, excipientes funcionais, matérias-primas ou produtos intermédios situados no seu território ou num país terceiro;

f) Importadores de excipientes, excipientes funcionais, matérias-primas ou produtos intermédios localizados no seu território;

g) Pessoas que se dediquem à intermediação de medicamentos situadas no seu território.

***5-A. A Agência deve elaborar orientações sobre a utilização da base de dados da União.*** **[Alt. 305]**

6. As medidas referidas no n.º 1, segundo parágrafo, podem também ser executadas a pedido de uma autoridade competente de um Estado-Membro, da Comissão ou da Agência na União ou em países terceiros ou, se for caso disso, solicitando a realização de testes em amostras a um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou a um laboratório que um Estado-Membro tenha designado para o efeito.

7. Cada Estado-Membro deve assegurar que os representantes oficiais das suas autoridades competentes sejam habilitados e obrigados a realizar uma ou mais das seguintes atividades:

a) Inspecionar os estabelecimentos de fabrico ou comerciais de fabricantes de medicamentos, de substâncias ativas ou de excipientes, bem como os laboratórios encarregados pelo titular da autorização de fabrico de efetuar verificações e controlos nos termos do artigo 8.º;

b) Recolher amostras durante uma inspeção ou solicitar amostras no âmbito das medidas referidas no n.º 1, segundo parágrafo, incluindo qualquer material de ensaio ou reagente essencial necessário, com vista à realização de testes independentes por um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou por um laboratório que um Estado-Membro tenha designado para o efeito;

c) Inspecionar as instalações, os registos, a documentação e o dossiê principal do sistema de farmacovigilância do titular da autorização de introdução no mercado ou de qualquer empresa encarregada pelo titular da autorização de introdução no mercado de realizar as atividades descritas no capítulo IX.

8. As inspeções referidas no n.º 1, segundo parágrafo, alíneas a) e b), devem ser realizadas em conformidade com os princípios referidos no artigo 190.º.

9. Após cada inspeção efetuada em conformidade com os n.ºs 3 e 5, a autoridade competente do Estado-Membro em causa deve emitir um relatório sobre a conformidade das atividades de fabrico inspecionadas com as boas práticas de fabrico e as boas práticas de distribuição referidas nos artigos 160.º e 161.º, consoante o caso.

10. A autoridade competente do Estado-Membro em que os seus representantes oficiais efetuaram inspeções em conformidade com os n.ºs 3 e 5 deve partilhar o seu projeto de relatório com a entidade inspecionada.

11. Antes de adotar o relatório, a autoridade competente do Estado-Membro deve dar à entidade inspecionada a oportunidade de apresentar observações.

12. Sem prejuízo de eventuais disposições acordadas entre a União e países terceiros, um Estado-Membro, a Comissão ou a Agência pode solicitar a um fabricante de um medicamento ou de uma substância ativa estabelecido num país terceiro que se submeta a uma inspeção nos termos do presente artigo.

13. No prazo de 90 dias a contar da conclusão de uma inspeção efetuada em conformidade com os n.ºs 3 e 5, a autoridade competente do Estado-Membro em causa deve emitir à entidade inspecionada um certificado de conformidade com as boas práticas de fabrico ou com as boas práticas de distribuição, se o resultado dessa inspeção demonstrar que a entidade inspecionada respeita os princípios das boas práticas de fabrico ou das boas práticas de distribuição referidos nos artigos 160.º e 161.º.

14. Se o resultado da inspeção efetuada em conformidade com os n.ºs 3, 4 e 5 revelar que a entidade inspecionada não respeita os princípios das boas práticas de fabrico ou das boas práticas de distribuição referidos nos artigos 160.º e 161.º, a autoridade competente do Estado-Membro em causa deve emitir uma declaração de não conformidade.

15. A autoridade competente dos Estados-Membros deve introduzir os certificados de boas práticas de fabrico e de boas práticas de distribuição numa base de dados da União mantida pela Agência em nome da União. Nos termos do artigo 157.º, a autoridade competente dos Estados-Membros deve igualmente introduzir nessa base de dados informações relativas ao registo dos importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas e dos locais descentralizados que realizam atividades de fabrico descentralizadas, incluindo a respetiva ligação à autorização de fabrico do local central.

16. Se da inspeção efetuada em conformidade com o n.º 5 resultar que a entidade inspecionada não cumpre os requisitos legais ou os princípios das boas práticas de fabrico ou das boas práticas de distribuição a que se referem os artigos 160.º e 161.º, as informações devem ser introduzidas na base de dados da União a que se refere o n.º 15.

17. Se, da atividade realizada em conformidade com o n.º 7, alínea c), se concluir que o titular da autorização de introdução no mercado não respeita o sistema de farmacovigilância descrito no dossiê principal do sistema de farmacovigilância nem o disposto no capítulo IX, a autoridade competente do Estado-Membro em causa assinala as deficiências ao titular da autorização de introdução no mercado, dando-lhe a oportunidade de apresentar observações.

Nesse caso, o Estado-Membro em causa informa desse facto os demais Estados-Membros, a Agência e a Comissão.

Se for caso disso, o Estado-Membro em causa toma as medidas necessárias para garantir a aplicação de sanções efetivas, proporcionadas e dissuasivas ao titular da autorização de introdução no mercado, nos termos do artigo 206.º.

*Artigo 189.º*

Cooperação em matéria de inspeções

1. A pedido de uma ou mais autoridades competentes, as inspeções referidas no artigo 188.º, n.ºs 3 e 5, podem ser efetuadas por representantes oficiais de mais do que um Estado-Membro, juntamente com os inspetores da Agência, em conformidade com o artigo 52.º, n.º 2, alínea a), do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] («inspeção conjunta»).

A autoridade competente do Estado-Membro que recebe um pedido de inspeção conjunta deve envidar todos os esforços razoáveis para aceitar esse pedido, e coordenar e apoiar essa inspeção conjunta, quando:

a) Se demonstrar, ou existirem motivos razoáveis para supor, que as atividades realizadas no território do Estado-Membro que recebe o pedido representam um risco para a segurança e a qualidade no Estado-Membro da autoridade competente que solicita a inspeção conjunta;

b) As autoridades competentes do Estado-Membro que solicita a inspeção conjunta exigem conhecimentos técnicos especializados disponíveis no Estado-Membro que recebe o pedido de inspeção conjunta;

c) A autoridade competente do Estado-Membro que recebe o pedido concorda que existem outros motivos razoáveis, como a formação de inspetores ou a partilha de boas práticas, para a realização de uma inspeção conjunta.

2. As autoridades competentes que participam numa inspeção conjunta devem celebrar um acordo escrito antes da inspeção que defina pelo menos o seguinte:

a) O âmbito e objetivo da inspeção conjunta;

b) As funções dos inspetores participantes durante e após a inspeção, incluindo a designação de uma autoridade responsável pela inspeção;

c) Os poderes e as responsabilidades de cada uma das autoridades competentes.

3. As autoridades competentes que participam na inspeção conjunta devem comprometer-se, nesse acordo, a aceitar conjuntamente os resultados da inspeção.

4. Se a inspeção conjunta for realizada num dos Estados-Membros, a autoridade competente que lidera a inspeção conjunta deve assegurar que a mesma é realizada em conformidade com a legislação nacional do Estado-Membro em que é realizada.

5. Os Estados-Membros podem criar programas de inspeção conjunta para facilitar inspeções conjuntas de rotina. Os Estados-Membros podem aplicar esses programas no âmbito de um acordo único, tal como se refere nos n.ºs 2 e 3.

6. A autoridade competente de um Estado-Membro pode solicitar a outra autoridade competente que assuma uma das inspeções referidas no artigo 188.º, n.ºs 3 e 5.

7. A outra autoridade competente do Estado-Membro deve comunicar à autoridade competente requerente se aceita o pedido de realização da inspeção no prazo de dez dias. Caso aceite, é responsável, enquanto autoridade competente, pela realização das inspeções nos termos da presente secção.

8. Para efeitos do n.º 6, e quando o pedido for aceite, a autoridade competente requerente deve apresentar atempadamente as informações pertinentes necessárias para a realização da inspeção à autoridade competente do Estado-Membro que aceitou o pedido.

*Artigo 190.º*

Orientações para a realização de inspeções

1. A Comissão pode adotar atos de execução para estabelecer os princípios aplicáveis:

a) Ao sistema de supervisão referido no artigo 188.º, n.º 1;

b) Às inspeções conjuntas referidas no artigo 189.º, n.º 1;

c) Ao intercâmbio de informações e à cooperação na coordenação das inspeções no âmbito do sistema de supervisão entre os Estados-Membros e a Agência; e

d) Às autoridades reguladoras de confiança não pertencentes à União.

Os atos de execução referidos no primeiro parágrafo são adotados em conformidade com o procedimento referido no artigo 214.º, n.º 2.

2. Os Estados-Membros devem, em cooperação com a Agência, estabelecer a forma e o conteúdo da autorização de fabrico referida no artigo 142.º, n.º 1, e da autorização de distribuição por grosso referida no artigo 163.º, n.º 1, dos relatórios referidos no artigo 188.º, dos certificados de boas práticas de fabrico e dos certificados de boas práticas de distribuição referidos no artigo 188.º, n.º 13.

Secção 2

Controlos

*Artigo 191.º*

Controlos aos medicamentos

Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas adequadas para assegurar que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento e, se for caso disso, o titular da autorização de fabrico comprovem a execução dos controlos realizados aos medicamentos ou aos componentes e dos controlos realizados numa fase intermédia do processo de fabrico, segundo os métodos estabelecidos no anexo I.

*Artigo 192.º*

Apresentação de relatórios de controlo de medicamentos imunológicos

Para efeitos de aplicação do disposto no artigo 191.º, os Estados-Membros podem exigir aos fabricantes de medicamentos imunológicos a apresentação à autoridade competente dos Estados-Membros cópia de todos os relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada, nos termos do artigo 153.º.

*Artigo 193.º*

Controlo por lotes de medicamentos específicos pelos Estados-Membros

1. Sempre que o considere necessário no interesse da saúde pública, um Estado-Membro pode exigir ao titular de uma autorização de introdução no mercado:

a) De vacinas vivas;

b) De medicamentos imunológicos utilizados na imunização primária de latentes ou de outros grupos de risco;

c) De medicamentos imunológicos utilizados nos programas de imunização no domínio da saúde pública;

d) De novos medicamentos imunológicos ou de medicamentos imunológicos fabricados com a ajuda de tecnologias novas ou modificadas ou que sejam novas para um determinado fabricante, durante um período transitório normalmente fixado na autorização de introdução no mercado,

que submeta ao controlo de um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou de um laboratório que um Estado-Membro tenha designado para o efeito, amostras de cada lote do produto a granel ou do medicamento, antes da sua introdução no mercado, a não ser que a autoridade competente de outro Estado-Membro tenha já examinado o lote em causa e o tenha declarado em conformidade com as especificações aprovadas. Nesse caso, a declaração de conformidade emitida por outros Estados-Membros deve ser diretamente reconhecida. Os Estados-Membros devem velar por que este exame esteja terminado no prazo de 30 dias a contar da data de receção das amostras.

2. Se, no interesse da saúde pública, a legislação de um Estado-Membro o previr, as autoridades competentes do Estado-Membro podem exigir que o titular da autorização de introdução no mercado de medicamentos derivados de sangue ou plasma humanos submeta ao controlo de um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou de um laboratório que um Estado-Membro tenha designado para o efeito amostras de cada lote do produto a granel ou do medicamento antes da sua introdução em livre prática, a menos que a autoridade competente de outro Estado-Membro tenha já examinado o lote em questão e o tenha declarado em conformidade com as especificações aprovadas. ***Nesse caso, a declaração de conformidade emitida por outro Estado-Membro deve ser reconhecida.*** Os Estados-Membros devem velar por que este exame esteja terminado no prazo de 60 dias a contar da data de receção das amostras. **[Alt. 306]**

*Artigo 194.º*

Processos para a preparação de medicamentos derivados ~~do sangue ou de plasma humanos~~***de substâncias de origem humana*** **[Alt. 307]**

1. Os Estados-Membros devem adotar todas as disposições necessárias para que os processos de fabrico e de purificação utilizados na preparação de medicamentos derivados de ~~sangue ou de plasma humanos~~***substâncias de origem humana*** sejam devidamente validados e permitam assegurar de modo contínuo a conformidade dos lotes e garantir, na medida em que o desenvolvimento da tecnologia o permita, a ausência de ~~contaminação viral específica~~***riscos pertinentes para a saúde humana, nomeadamente contaminações***. **[Alt. 308]**

2. Para o efeito, o fabricante deve comunicar às autoridades competentes dos Estados-Membros ~~o método utilizado para deduzir ou eliminar os vírus patogénicos suscetíveis de serem transmitidos pelos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos~~***os métodos utilizados para assegurar a qualidade e a segurança das substâncias de origem humana, conforme estabelecido no Regulamento (UE) 2024/1938***. As autoridades competentes dos Estados-Membros podem submeter ao controlo de um laboratório estatal ou de um laboratório designado para esse efeito amostras do produto a granel ou do medicamento, por ocasião do exame do pedido previsto no artigo 29.º ou após a emissão da autorização de introdução no mercado. **[Alt. 309]**

Capítulo XV

Restrições das autorizações de introdução no mercado

*Artigo 195.º*

Suspensão, revogação ou alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

1. As autoridades competentes dos Estados-Membros ou, no caso de uma autorização de introdução no mercado caso por procedimento centralizado, a Comissão devem suspender, revogar ou alterar uma autorização de introdução no mercado caso se considere que o medicamento é nocivo, ou que falta o efeito terapêutico, ou que a relação benefício-risco não é favorável ou que o medicamento não tem a composição quantitativa e qualitativa declarada. Considera-se que o efeito terapêutico falta se se apurar que o medicamento não permite obter resultados terapêuticos.

2. As autoridades competentes dos Estados-Membros ou, no caso da autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão, podem suspender, revogar ou alterar uma autorização de introdução no mercado se tiver sido identificado um risco grave para o ambiente ou para a saúde pública que não tenha sido suficientemente tido em conta pelo titular da autorização de introdução no mercado ***e se os riscos não puderem ser atenuados através da concessão das condições especificadas no artigo 44.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea h), ou no artigo 87.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea c), na sequência de uma decisão de suspensão ou alteração***. ***Essa decisão deve ter em conta os benefícios clínicos do medicamento e as necessidades dos doentes, incluindo tratamentos alternativos disponíveis.*** **[Alt. 310]**

3. A autorização de introdução no mercado pode ser igualmente suspensa, revogada ou alterada se as informações constantes do processo, como previstos no artigo 6.º, nos artigos 9.º a 14.º ou nos anexos I a V, estiverem incorretas ou não tiverem sido alteradas em conformidade com o artigo 90.º, ou se não estiverem preenchidas as condições previstas nos artigos 44.º, 45.º e 87.º, ou se os controlos previstos no artigo 191.º não tiverem sido efetuados.

4. O n.º 2 também se aplica caso o fabrico do medicamento não se realize de acordo com as informações fornecidas nos termos do anexo I ou os controlos não sejam efetuados em conformidade com os métodos de controlo descritos nos termos do anexo I.

5. As autoridades competentes do Estado-Membro ou, no caso de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão devem suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado para uma categoria de preparações ou todas as preparações se um dos requisitos previstos no artigo 143.º deixar de ser cumprido.

*Artigo 196.º*

Proibição de fornecimento ou retirada de um medicamento do mercado

1. Sem prejuízo das medidas previstas no artigo 195.º, as autoridades competentes dos Estados-Membros e, no caso de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão devem tomar todas as medidas necessárias para que o fornecimento do medicamento seja proibido e o medicamento seja retirado do mercado quando se considere que:

a) O medicamento é nocivo;

b) Falta-lhe eficácia terapêutica;

c) A relação benefício-risco não é favorável;

d) O medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada;

e) Os controlos do medicamento ou dos componentes e os controlos numa fase intermédia do processo de fabrico não foram efetuados, ou outra exigência ou obrigação relativa à concessão da autorização de fabrico não foi respeitada; ou

f) Foi identificado um risco grave para o ambiente ou para a saúde pública através do ambiente, que não foi suficientemente tido em conta pelo titular da autorização de introdução no mercado ***mediante a concessão das condições especificadas nos artigos 44.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea h), ou 87.º, n.º 1, primeiro parágrafo, alínea c); essa decisão deve ter igualmente em conta os benefícios clínicos do medicamento e as necessidades dos doentes, incluindo tratamentos alternativos disponíveis***. **[Alt. 311]**

2. A autoridade competente do Estado-Membro ou, no caso de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão, podem limitar a proibição do fornecimento, ou a sua retirada do mercado, apenas aos lotes de fabrico que forem contestados.

3. A autoridade competente do Estado-Membro ou, no caso de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão podem, no caso de um medicamento cujo fornecimento tenha sido proibido ou que tenha sido retirado do mercado em conformidade com os n.os 1 e 2, em circunstâncias excecionais e durante um período de transição, autorizar o fornecimento do medicamento a doentes que já estejam a ser tratados com o medicamento.

*Artigo 197.º*

Medicamentos suspeitos de serem falsificados e medicamentos de que se suspeita terem defeitos de qualidade

1. Os Estados-Membros devem dispor de um sistema destinado a impedir que os medicamentos suspeitos de representarem um risco para a saúde cheguem ao doente.

2. O sistema a que se refere o n.º 1 deve abranger a receção e o tratamento de notificações de medicamentos suspeitos de serem falsificados e de medicamentos com suspeitas de defeitos de qualidade. O sistema deve igualmente abranger recolhas de medicamentos pelos titulares de autorizações de introdução no mercado ou retiradas de medicamentos do mercado pelas autoridades competentes dos Estados-Membros ou, no caso de autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, pela Comissão, a nível de todos os intervenientes relevantes na cadeia de abastecimento, durante e fora das horas normais de trabalho. O sistema deve igualmente permitir a recolha, se necessário com a ajuda de profissionais da saúde, de medicamentos junto de doentes que os tenham recebido.

3. Se se suspeitar que o medicamento em questão apresenta um risco grave para a saúde pública, a autoridade competente do Estado-Membro em que o medicamento foi identificado em primeiro lugar deve transmitir, sem demora injustificada, uma notificação de alerta rápido a todos os Estados-Membros e a todos os intervenientes na cadeia de abastecimento desse Estado-Membro. Se se considerar que esses medicamentos chegaram aos doentes, devem ser difundidos comunicados públicos de emergência, no prazo de 24 horas, para se proceder à recolha dos medicamentos junto dos doentes. Esses comunicados devem conter informações suficientes sobre o defeito de qualidade ou a falsificação de que se suspeita e sobre os riscos envolvidos.

*Artigo 198.º*

Suspensão ou revogação de uma autorização de fabrico

Além das medidas previstas no artigo 196.º, autoridade competente do Estado-Membro pode suspender o fabrico ou a importação de medicamentos provenientes de países terceiros, ou suspender ou revogar a autorização de fabrico para uma categoria de preparações ou para todas as preparações, caso os artigos 144.º, 147.º, 153.º e 191.º não sejam cumpridos.

*Artigo 199.º*

Recusa, suspensão ou revogação dentro dos limites da diretiva

1. Uma autorização de introdução no mercado de um medicamento apenas pode ser recusada, suspensa ou revogada pelas razões enumeradas na presente diretiva.

2. Qualquer decisão de suspensão de fabrico ou de importação de medicamentos provenientes de países terceiros, de proibição de fornecimento e de retirada do mercado dum medicamento apenas pode ser tomada com fundamento nos motivos estabelecidos nos artigos 195.º, n.º 5, e 196.º.

Capítulo XVI

Disposições Gerais

*Artigo 200.º*

Autoridades competentes dos Estados-Membros

1. Os Estados-Membros devem designar as autoridades competentes encarregadas de executar as tarefas previstas na presente diretiva.

2. Os Estados-Membros devem assegurar a disponibilização de recursos financeiros adequados a fim de proporcionar às autoridades competentes os recursos, humanos e outros, ***incluindo infraestrutura digital adequada,*** necessários à realização das atividades exigidas pela presente diretiva e pelo [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto]. **[Alt. 312]**

3. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem cooperar entre si e com a Agência e a Comissão no exercício das suas tarefas nos termos da presente diretiva e do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], a fim de assegurar a correta aplicação e a devida execução. As autoridades competentes dos Estados-Membros devem transmitir entre si todas as informações necessárias.

4. A autoridade competente do Estado-Membro pode tratar dados de saúde pessoais provenientes de fontes distintas de estudos clínicos***, incluindo dados da vida real,*** para apoiar as suas tarefas de saúde pública e, em especial, a avaliação e monitorização de medicamentos, com o objetivo de melhorar a solidez da avaliação científica ou de verificar as alegações do requerente ou do titular da autorização de introdução no mercado. **[Alt. 313]**

O tratamento de dados pessoais no âmbito da presente diretiva está sujeito ao disposto nos Regulamentos (UE) 2016/679 e (UE) 2018/1725, consoante aplicável.

*Artigo 201.º*

Cooperação com outras autoridades

1. Ao aplicarem a presente diretiva, os Estados-Membros devem assegurar que, sempre que surjam questões relativas ao estatuto regulamentar de um medicamento, relacionadas com a sua ligação a substâncias de origem humana na aceção do Regulamento (UE) n.º [Regulamento SoHO], as autoridades competentes dos Estados-Membros consultam ***a Agência e*** as autoridades competentes estabelecidas nos termos desse regulamento. **[Alt. 314]**

2. Os Estados-Membros, ao aplicarem a presente diretiva, devem tomar as medidas necessárias para assegurar a cooperação entre as autoridades competentes para os medicamentos e as autoridades alfandegárias.

***2-A. A fim de melhorar a segurança regulamentar e a cooperação transetorial, a Comissão deve organizar, se tal for considerado necessário, reuniões conjuntas entre a Agência e os organismos consultivos e regulamentares competentes criados ao abrigo de outra legislação da União para avaliar, para efeitos da presente diretiva, as questões e tendências emergentes em matéria de estatuto regulamentar dos produtos e chegar a acordo sobre princípios comuns em matéria de estatuto regulamentar. Os resumos e as conclusões destas reuniões conjuntas devem ser disponibilizados ao público, incluindo os pareceres e as conclusões de cada um dos respetivos organismos.*** **[Alt. 315]**

*Artigo 202.º*

Intercâmbio de informações entre os Estados-Membros sobre as autorizações de fabrico ou de distribuição por grosso de medicamentos

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas adequadas para assegurar que as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa transmitam entre si as informações apropriadas para garantir o respeito pelos requisitos fixados para as autorizações referidas nos artigos 142.º e 163.º, para os certificados referidos no artigo 188.º, n.º 13, ou para a autorização de introdução no mercado.

2. Mediante pedido fundamentado, os Estados-Membros devem enviar por via eletrónica todos os relatórios referidos no artigo 188.º às autoridades competentes de outro Estado-Membro ou à Agência.

3. As conclusões obtidas nos termos dos artigos 188, n.º 13, ou 188.º, n.º 14, são válidas em toda a União.

4. Contudo, em circunstâncias excecionais, se um Estado-Membro não puder, por razões ligadas à saúde pública, aceitar as conclusões de uma inspeção nos termos do artigo 188.º, n.º 1, deve informar sem demora injustificada a Comissão e a Agência. A Agência deve informar os Estados-Membros em causa.

5. Quanto tomar conhecimento dessas divergências de opinião, a Comissão pode, após consulta aos Estados-Membros em causa, solicitar ao inspetor que tiver procedido à primeira inspeção que efetue uma nova inspeção; o inspetor pode ser acompanhado por dois outros inspetores de Estados-Membros que não sejam parte no diferendo.

*Artigo 203.º*

Informações sobre a proibição de fornecimento ou outras medidas relativas a uma autorização de introdução no mercado

1. Os Estados-Membros devem tomar todas as medidas necessárias para que as decisões de concessão de uma autorização de introdução no mercado, de recusa ou de revogação de uma autorização de introdução no mercado, de anulação de decisão de recusa ou de revogação de uma autorização de introdução no mercado, de proibição de fornecimento, de retirada do mercado, juntamente como os motivos em que essas decisões se baseiam, sejam levados ao conhecimento da Agência sem demora injustificada.

2. Para além da notificação efetuada nos termos do artigo 116.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], o titular da autorização de introdução no mercado deve declarar, sem demora injustificada, se essa medida notificada se baseia num dos motivos previstos no artigo 195.º ou no artigo 196.º, n.º 1.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve fazer também a notificação, nos termos do n.º 2, caso a ação ocorra num país terceiro e se baseie num dos motivos especificados nos artigos 195.º ou 196.º, n.º 1.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve notificar igualmente a Agência caso a ação referida nos n.ºs 2 ou 3 se baseie num dos motivos referidos nos artigos 195.º ou 196.º, n.º 1.

5. A Agência deve transmitir as notificações recebidas nos termos do n.º 4 a todos os Estados-Membros sem demora injustificada.

6. Os Estados-Membros devem assegurar que sejam comunicadas sem demora injustificada à Organização Mundial de Saúde, com cópia para a Agência, informações adequadas sobre as ações empreendidas nos termos dos n.ºs 1 e 2, que sejam suscetíveis de ter efeitos sobre a proteção da saúde pública em países terceiros.

7. A Agência deve publicar anualmente a lista dos medicamentos relativamente aos quais as autorizações de introdução no mercado foram recusadas, revogadas ou suspensas na União, cujo fornecimento foi proibido ou que tenham sido retirados do mercado, incluindo os motivos da referida ação.

*Artigo 204.º*

Notificação das decisões relacionadas com as autorizações de introdução no mercado

1. Qualquer decisão das autoridades competentes dos Estados-Membros visada na presente diretiva deve ser fundamentada em pormenor.

2. As decisões devem ser notificadas ao interessado com a indicação dos meios de recurso previstos na legislação em vigor e do prazo dentro do qual o recurso pode ser interposto.

3. As decisões de concessão ou revogação de uma autorização de introdução no mercado devem ser disponibilizadas ao público.

*Artigo 205.º*

Autorização de um medicamento por razões de saúde pública

1. Na falta de uma autorização de introdução no mercado ou de um pedido pendente relativo a um medicamento autorizado noutro Estado-Membro em conformidade com o capítulo III, um Estado-Membro pode autorizar, por motivos justificados de saúde pública, a introdução no mercado do referido medicamento.

2. No caso de um Estado-Membro utilizar esta possibilidade, deve tomar as medidas necessárias para assegurar que sejam cumpridos os requisitos da presente diretiva, em especial os referidos nos capítulos IV, VI, IX, XIII e XIV e no artigo 206.º. Os Estados-Membros podem decidir que o artigo 74.º, n.ºs 1 a 3, não se aplicam aos medicamentos autorizados nos termos do n.º 1.

3. Antes de conceder tal autorização de introdução no mercado, o Estado-Membro:

a) Deve notificar o titular da autorização de introdução no mercado, no Estado-Membro em que o medicamento em questão está autorizado, da proposta de conceder uma autorização de introdução no mercado nos termos do presente artigo para o medicamento em questão;

b) Pode solicitar à autoridade competente desse Estado-Membro que forneça cópias do relatório de avaliação referido no artigo 43.º, n.º 5, e da autorização de introdução no mercado em vigor para o medicamento em questão. Se lhe for apresentado um pedido neste sentido, a autoridade competente desse Estado-Membro deve fornecer, no prazo de 30 dias a contar da data de receção do pedido, uma cópia do relatório de avaliação e da autorização de introdução no mercado do medicamento em causa.

4. A Comissão deve criar um registo acessível ao público dos medicamentos autorizados nos termos do n.º 1. Os Estados-Membros devem notificar a Comissão se qualquer medicamento for autorizado ou deixar de ser autorizado, nos termos do n.º 1, incluindo o nome ou a firma e o endereço permanente do titular da autorização de introdução no mercado. A Comissão deve atualizar o registo de medicamentos de forma correspondente e disponibilizará esse registo no seu sítio Web.

*Artigo 206.º*

Sanções

1. Os Estados-Membros estabelecem as regras relativas às sanções aplicáveis em caso de violação das disposições nacionais adotadas nos termos da presente diretiva e tomam todas as medidas necessárias para garantir a sua aplicação. As sanções devem ser eficazes, proporcionadas e dissuasivas. Os Estados-Membros notificam a Comissão, sem demora, dessas regras e dessas medidas e também, sem demora, de qualquer alteração ulterior.

Essas sanções não podem ser inferiores às aplicáveis às infrações ao direito nacional de natureza e importância semelhantes.

***1-A. Ao determinarem o tipo e o nível das sanções a aplicar em caso de infração, as autoridades competentes dos Estados-Membros devem ter em devida conta todas as circunstâncias pertinentes das infrações específicas e os seguintes elementos:***

***a) A natureza, a gravidade e a extensão da infração;***

***b) O caráter reiterado ou isolado da infração;***

***c) Se for caso disso, o caráter doloso ou negligente da infração;***

***d) Quaisquer medidas tomadas pelo infrator para atenuar os danos causados;***

***e) O grau de cooperação com as autoridades competentes, a fim de sanar a infração e atenuar os seus eventuais efeitos negativos.*** **[Alt. 316]**

2. As sanções previstas no n.º 1, primeiro parágrafo, aplicam-se, inter alia, ao seguinte:

a) Fabrico, distribuição, intermediação, importação e exportação de medicamentos falsificados, bem como a venda à distância ao público de medicamentos falsificados;

b) Não conformidade com as disposições da presente diretiva relativas ao fabrico, distribuição, importação e exportação de substâncias ativas;

c) Não conformidade com as disposições da presente diretiva relativas à utilização de excipientes;

d) Não conformidade com as disposições da presente diretiva relativas à farmacovigilância;

e) Não conformidade com as disposições da presente diretiva relativas à publicidade;

***e-A) O incumprimento das obrigações previstas no artigo 58.º-A está sujeito à imposição de sanções financeiras efetivas, proporcionadas e dissuasivas.*** **[Alt. 317]**

3. Se necessário, as sanções devem ter em conta o risco que a falsificação de medicamentos representa para a saúde pública.

*Artigo 207.º*

Recolha ***e gestão*** de medicamentos não utilizados ou cujo prazo de validade tenha expirado **[Alt. 318]**

Os Estados-Membros devem assegurar a criação de sistemas adequados de recolha ***e gestão*** de medicamentos não utilizados cujo prazo de validade tenha expirado***, bem como a gestão adequada dos medicamentos recolhidos, sem qualquer fuga tecnicamente evitável para o ambiente***. **[Alt. 319]**

***1-A. Até... [18 meses a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], os Estados-Membros devem elaborar planos nacionais que contenham medidas destinadas a:***

***a) Controlar as taxas de eliminação correta e incorreta de medicamentos não utilizados e cujo prazo de validade tenha expirado;***

***b) Informar o público em geral sobre os riscos ambientais associados à eliminação incorreta de medicamentos, em especial os que contenham as substâncias referidas no artigo 22.º, n.º 2;***

***c) Informar os profissionais de saúde sobre os riscos ambientais associados à eliminação incorreta de medicamentos não utilizados e cujo prazo de validade tenha expirado, em especial os que contenham as substâncias referidas no artigo 22.º, n.º 2;***

***d) Aumentar a taxa de eliminação correta de medicamentos não utilizados ou cujo prazo de validade tenha expirado; e***

***e) Designar os intervenientes públicos ou privados, ou ambos, responsáveis pelos sistemas de recolha referidos no n.º 1.*** **[Alt. 320]**

***1-B. Os Estados-Membros devem apresentar os planos nacionais à Comissão.*** **[Alt. 321]**

*Artigo 208.º*

Declaração de interesses

1. A fim de garantir a independência e a transparência, os Estados-Membros devem assegurar que os funcionários dos serviços responsáveis pela concessão das autorizações, os relatores e os peritos envolvidos na autorização e fiscalização dos medicamentos, não possuam qualquer interesse financeiro ***direto ou indireto*** ou de outro tipo na indústria farmacêutica que possa comprometer a sua imparcialidade ***e a sua independência***. Tais pessoas devem efetuar uma declaração anual dos seus interesses financeiros ***e atualizá-la anualmente e sempre que necessário***. ***A declaração é disponibilizada mediante pedido.*** **[Alt. 322]**

2. Além disso, os Estados-Membros devem garantir que a autoridade competente disponibilize ao público o seu regulamento interno e o dos seus comités***, incluindo respetivos grupos de trabalho e grupos de peritos***, a ordem do dia das suas reuniões, os relatos das mesmas, acompanhados das decisões tomadas, das votações circunstanciadas e dos motivos apresentados, incluindo as opiniões minoritárias. **[Alt. 323]**

Capítulo XVII

Disposições específicas relativas a Chipre, à Irlanda, a Malta e ao Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte

*Artigo 209.º*

Disposições relativas ao Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte

1. Em derrogação do artigo 5.º, as autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte podem autorizar temporariamente o fornecimento a doentes na Irlanda do Norte de um medicamento pertencente às categorias referidas no artigo 3.º, n.º 1 e n.º 2, do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], desde que estejam preenchidas todas as seguintes condições:

a) O medicamento em causa obteve da autoridade competente do Reino Unido uma autorização de introdução no mercado para partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte;

b) O medicamento em causa só é disponibilizado a doentes ou consumidores finais no território da Irlanda do Norte e não é disponibilizado em nenhum Estado-Membro.

A autorização temporária tem uma validade máxima de seis meses.

Não obstante a validade especificada, a autorização temporária deixa de ser válida caso tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado para o medicamento em causa em conformidade com o artigo 13.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], ou caso essa autorização de introdução no mercado tenha sido recusada em conformidade com o referido artigo.

2. Em derrogação do artigo 56.º, n.º 4, podem ser concedidas autorizações de introdução no mercado pelas autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte:

a) A requerentes estabelecidos em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte;

b) A titulares de autorizações de introdução no mercado estabelecidos em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, em conformidade com o procedimento de reconhecimento mútuo ou o procedimento descentralizado estabelecidos no capítulo III, secções 3 e 4.

As autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte podem prorrogar as autorizações de introdução no mercado concedidas antes de 20 de abril de 2022 a titulares de autorizações de introdução no mercado estabelecidos em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte.

3. Em derrogação do artigo 33.º, n.ºs 1, 3 e 4, e do artigo 35.º, n.º 1, se um pedido de autorização de introdução no mercado for apresentado num ou mais Estados-Membros e no Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte, ou se um pedido de autorização de introdução no mercado for apresentado no Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte para um medicamento que já está a ser examinado ou já foi autorizado num Estado-Membro, o pedido relativo ao Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte não tem de ser apresentado em conformidade com o capítulo III, secções 3 e 4, desde que estejam preenchidas todas as seguintes condições:

a) A autorização de introdução no mercado para o Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte é concedida pela autoridade competente do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte em conformidade com o direito da União, e essa conformidade com o direito da União é assegurada durante o período de validade dessa autorização de introdução no mercado;

b) Os medicamentos autorizados pela autoridade competente do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte são disponibilizados aos doentes ou aos consumidores finais apenas no território da Irlanda do Norte e não são disponibilizados em nenhum Estado-Membro.

4. O titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento para o qual já tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado para o Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte em conformidade com o capítulo III, secções 3 e 4, antes de 20 de abril de 2022 deve ser autorizado a retirar a autorização de introdução no mercado para o Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte do procedimento de reconhecimento mútuo ou do procedimento descentralizado e a apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado desse medicamento às autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte em conformidade com o n.º 1.

5. No que diz respeito aos testes de controlo da qualidade referidos no artigo 8.º realizados em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte relativamente a medicamentos incluídos na lista referida no artigo 211.º, n.º 9, que não os autorizados pela Comissão, as autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte podem considerar que existe um caso justificado na aceção do artigo 8.º, alínea b), sem proceder a uma avaliação caso a caso, desde que:

a) Cada lote dos medicamentos em causa seja libertado por uma pessoa qualificada num local situado na União ou na Irlanda do Norte ou por uma pessoa qualificada num local situado em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte aplicando normas de qualidade equivalentes às estabelecidas no artigo 153.º;

b) O estabelecimento designado pelo terceiro que realiza os testes de controlo da qualidade seja supervisionado pela autoridade competente do Reino Unido, inclusivamente através de controlos no local;

c) Se a libertação de lotes for efetuada por uma pessoa qualificada que resida e exerça a sua atividade em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, o titular da autorização de fabrico declare que não dispõe de uma pessoa qualificada que resida e exerça a sua atividade na União em 20 de abril de 2022.

6. Em derrogação do artigo 142.º, n.º 1, as autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte devem permitir que os medicamentos sejam importados a partir de partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte por titulares de uma autorização de distribuição por grosso, tal como referida no artigo 163.º, n.º 1, que não disponham da devida autorização de fabrico, desde que estejam preenchidas todas as seguintes condições:

a) Os medicamentos foram submetidos a testes de controlo da qualidade na União, tal como previsto no artigo 153.º, n.º 3, ou em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, em conformidade com o artigo 8.º, alínea b);

b) Os medicamentos foram submetidos a libertação de lotes por uma pessoa qualificada na União em conformidade com o artigo 153.º, n.º 1, ou, no caso de medicamentos autorizados pelo Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte, em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte aplicando normas de qualidade equivalentes às estabelecidas no artigo 153.º, n.º 1;

c) A autorização de introdução no mercado dos medicamentos em causa foi concedida em conformidade com o direito da União pela autoridade competente de um Estado-Membro ou pela Comissão ou, no que diz respeito aos medicamentos introduzidos no mercado na Irlanda do Norte, pela autoridade competente do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte;

d) Os medicamentos só são disponibilizados aos doentes ou consumidores finais no Estado-Membro em que os medicamentos são importados ou, se importados na Irlanda do Norte, só são disponibilizados aos doentes ou consumidores finais na Irlanda do Norte;

e) Os medicamentos ostentam os dispositivos de segurança referidos no artigo 67.º.

7. No que se refere aos lotes de medicamentos que são exportados para partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte a partir de um Estado-Membro e subsequentemente importados na Irlanda do Norte, os controlos na importação referidos no artigo 153.º, n.º 1, primeiro e segundo parágrafos, não são exigidos desde que esses lotes tenham sido submetidos a esses controlos num Estado-Membro antes de serem exportados para partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte e que sejam acompanhados dos relatórios de controlo referidos no artigo 153.º, n.º 1, terceiro parágrafo.

8. Se a autorização de fabrico for concedida pela autoridade competente do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte, a pessoa qualificada referida no artigo 151.º, n.º 1, pode residir e exercer a sua atividade em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte. O presente número não se aplica se o titular da autorização de fabrico já dispuser de uma pessoa qualificada que resida e exerça a sua atividade na União em 20 de abril de 2022.

9. Em derrogação do artigo 99.º, n.º 5, se a autorização de introdução no mercado for concedida pela autoridade competente do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte, a pessoa qualificada referida no artigo 99.º, n.º 4, alínea a), pode residir e exercer a sua atividade em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte. O presente número não se aplica se o titular da autorização de introdução no mercado já dispuser de uma pessoa qualificada que resida e exerça a sua atividade na União em 20 de abril de 2022.

10. As autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte devem publicar no seu sítio Web uma lista dos medicamentos aos quais aplicaram ou tencionam aplicar as derrogações previstas no presente artigo e devem assegurar que a lista é atualizada e gerida de forma independente, pelo menos semestralmente.

*Artigo 210.º*

Funções regulamentares realizadas no Reino Unido

1. A Comissão deve monitorizar continuamente a evolução de situações no Reino Unido que possam afetar o nível de proteção no que diz respeito às funções regulamentares referidas no artigo 99.º, n.º 4, no artigo 151.º, n.º 3, no artigo 211.º, n.º 1, n.º 2, n.º 5 e n.º 6, e no artigo 209.º, n.º 6 e n.º 7, que são exercidas em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, tendo em conta, em particular, os seguintes elementos:

a) As regras que regem a concessão de autorizações de introdução no mercado, as obrigações do titular da autorização de introdução no mercado, a concessão de autorizações de fabrico, as obrigações do titular da autorização de fabrico, as pessoas qualificadas e as respetivas obrigações, os testes de controlo da qualidade, a libertação de lotes e a farmacovigilância, tal como previstas na legislação do Reino Unido;

b) Se as autoridades competentes do Reino Unido asseguram a aplicação efetiva, no seu território, das regras referidas na alínea a) através de, nomeadamente, inspeções e auditorias aos titulares de autorizações de introdução no mercado, titulares de autorizações de fabrico e distribuidores por grosso situados no seu território, bem como mediante controlos no local, nas suas instalações, relativos ao exercício das funções regulamentares referidas na alínea a).

2. Caso a Comissão constate que o nível de proteção da saúde pública assegurado pelo Reino Unido através das regras que regem a produção, a distribuição e a utilização de medicamentos, bem como da aplicação efetiva dessas regras, já não é essencialmente equivalente ao garantido na União, ou caso a Comissão não disponha de informações suficientes que lhe permitam determinar se o Reino Unido assegura um nível de proteção da saúde pública essencialmente equivalente, a Comissão deve informar o Reino Unido dessa constatação e dos respetivos fundamentos pormenorizados mediante notificação escrita.

Durante um período de seis meses a contar da notificação escrita efetuada nos termos do primeiro parágrafo, a Comissão deve encetar consultas com o Reino Unido com vista a corrigir a situação que deu origem à referida notificação escrita. Em casos justificados, a Comissão pode prorrogar este prazo por três meses.

3. Se a situação que deu origem à notificação escrita efetuada nos termos do n.º 2, primeiro parágrafo, não for corrigida no prazo referido no n.º 2, segundo parágrafo, a Comissão fica habilitada a adotar um ato delegado que altere ou complemente as disposições, de entre as referidas no n.º 1, cuja aplicação deve ser suspensa.

4. Caso seja adotado um ato delegado nos termos do n.º 3, as disposições referidas no n.º 1, frase introdutória, tal como especificadas no ato delegado deixam de ser aplicáveis no primeiro dia do mês seguinte à entrada em vigor do ato delegado.

5. Caso a situação que deu origem à adoção do ato delegado nos termos do n.º 3 tenha sido corrigida, a Comissão deve adotar um ato delegado que especifique as disposições suspensas que são novamente aplicáveis. Nesse caso, as disposições especificadas no ato delegado adotado nos termos do presente número são novamente aplicáveis a partir do primeiro dia do mês seguinte à entrada em vigor do ato delegado a que se refere o presente número.

*Artigo 211.º*

Disposições relativas a Chipre, à Irlanda e a Malta e aplicáveis até 31 de dezembro de 2024

1. Em derrogação do artigo 56.º, n.º 4, as autorizações de introdução no mercado podem ser concedidas em conformidade com o procedimento de reconhecimento mútuo ou o procedimento descentralizado estabelecidos no capítulo III, secções 3 e 4, aos titulares de autorizações de introdução no mercado estabelecidos em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte.

Até 31 de dezembro de 2024, as autoridades competentes de Chipre, da Irlanda e de Malta podem prorrogar as autorizações de introdução no mercado concedidas antes de 20 de abril de 2022 a titulares de autorizações de introdução no mercado estabelecidos em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte.

As autorizações de introdução no mercado concedidas ou prorrogadas pelas autoridades competentes de Chipre, da Irlanda ou de Malta em conformidade com o primeiro e segundo parágrafos deixam de ser válidas, o mais tardar, em 31 de dezembro de 2026.

2. No que diz respeito aos testes de controlo da qualidade referidos no artigo 8.º realizados em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte relativamente a medicamentos incluídos na lista referida no n.º 9, que não os autorizados pela Comissão, e até 31 de dezembro de 2024, as autoridades competentes de Chipre, da Irlanda e de Malta podem considerar que existe um caso justificado na aceção do artigo 8.º, alínea b), sem proceder a uma avaliação caso a caso, desde que:

a) Cada lote dos medicamentos em causa seja libertado por uma pessoa qualificada num local situado na União ou na Irlanda do Norte ou por uma pessoa qualificada num local situado em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte aplicando normas de qualidade equivalentes às estabelecidas no artigo 153.º, n.º 1;

b) O estabelecimento designado pelo terceiro que realiza os testes de controlo da qualidade seja supervisionado pela autoridade competente do Reino Unido, inclusivamente através de controlos no local;

c) Se a libertação de lotes for efetuada por uma pessoa qualificada que resida e exerça a sua atividade em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, o titular da autorização de fabrico declare que não dispõe de uma pessoa qualificada que resida e exerça a sua atividade na União em 20 de abril de 2022.

3. Em derrogação do artigo 142.º, n.º 1, as autoridades competentes de Chipre, da Irlanda e de Malta devem permitir que os medicamentos sejam importados a partir de partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte por titulares de uma autorização de distribuição por grosso, tal como referida no artigo 163.º, n.º 1, que não disponham da devida autorização de fabrico, desde que estejam preenchidas todas as seguintes condições:

a) Os medicamentos foram submetidos a testes de controlo da qualidade na União, tal como previsto no artigo 153.º, n.º 3, ou em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte, em conformidade com o artigo 8.º, alínea b);

b) Os medicamentos foram submetidos a libertação de lotes por uma pessoa qualificada na União em conformidade com o artigo 153.º, n.º 1, ou, no caso de medicamentos autorizados pelas autoridades competentes do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte, em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte aplicando normas de qualidade equivalentes às estabelecidas no artigo 153.º, n.º 1;

c) A autorização de introdução no mercado dos medicamentos em causa foi concedida em conformidade com o direito da União pela autoridade competente de um Estado-Membro ou pela Comissão ou, no que diz respeito aos medicamentos introduzidos no mercado na Irlanda do Norte, pela autoridade competente do Reino Unido no que diz respeito à Irlanda do Norte;

d) Os medicamentos só são disponibilizados aos doentes ou consumidores finais no Estado-Membro em que os medicamentos são importados ou, se importados na Irlanda do Norte, só são disponibilizados aos doentes ou consumidores finais na Irlanda do Norte;

e) Os medicamentos ostentam os dispositivos de segurança referidos no artigo 67.º.

O artigo 166.º, n.º 1, alínea b), não se aplica às importações que satisfaçam as condições estabelecidas no primeiro parágrafo.

4. No que se refere aos lotes de medicamentos que são exportados para partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte a partir de um Estado-Membro e subsequentemente importados até 31 de dezembro de 2024 em Chipre, na Irlanda ou em Malta, os controlos na importação referidos no artigo 153.º, n.º 1, primeiro e segundo parágrafos, não são exigidos desde que esses lotes tenham sido submetidos a esses controlos num Estado-Membro antes de serem exportados para partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte e que sejam acompanhados dos relatórios de controlo referidos no artigo 153.º, n.º 1, terceiro parágrafo.

5. Em derrogação do artigo 205.º, n.º 1, até 31 de dezembro de 2024, na falta de uma autorização de introdução no mercado ou de um pedido pendente de autorização de introdução no mercado, as autoridades competentes de Chipre e de Malta podem autorizar, por motivos justificados de saúde pública, a introdução no seu mercado nacional de um medicamento autorizado em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte.

As autoridades competentes de Chipre e Malta podem igualmente manter em vigor ou, até 31 de dezembro de 2024, prorrogar as autorizações de introdução no mercado que foram concedidas nos termos do artigo 205.º, n.º 1, antes de 20 de abril de 2022 que autorizam a introdução no seu mercado nacional de um medicamento autorizado em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte.

As autorizações que forem concedidas, prorrogadas ou mantidas em vigor nos termos do primeiro ou do segundo parágrafos deixam de ser válidas a partir de 31 de dezembro de 2026.

6. Em derrogação do artigo 56.º, n.º 4, as autoridades competentes de Malta e de Chipre podem conceder as autorizações de introdução no mercado referidas no n.º 5 a titulares de autorizações de introdução no mercado estabelecidos em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte.

7. Sempre que concedam ou prorroguem uma autorização de introdução no mercado referida no n.º 5, as autoridades competentes de Chipre ou de Malta devem assegurar o cumprimento dos requisitos da presente diretiva.

8. Antes de concederem uma autorização de introdução no mercado nos termos do n.º 5, as autoridades competentes de Chipre ou de Malta:

a) Devem notificar o titular da autorização de introdução no mercado estabelecido em partes do Reino Unido que não a Irlanda do Norte da proposta de concessão de uma autorização de introdução no mercado ou de prorrogação de uma autorização de introdução no mercado nos termos do n.ºs 5 a 8 relativamente ao medicamento em causa;

b) Podem solicitar à autoridade competente do Reino Unido que apresente as informações pertinentes relativas à autorização de introdução no mercado do medicamento em causa.

9. As autoridades competentes de Chipre, da Irlanda e de Malta devem publicar no seu sítio Web uma lista dos medicamentos aos quais aplicaram ou tencionam aplicar as derrogações previstas no presente artigo e devem assegurar que a lista é atualizada e gerida de forma independente, pelo menos semestralmente.

*Artigo 212.º*

Derrogações aplicáveis aos medicamentos introduzidos nos mercados de Chipre, Irlanda, Malta ou Irlanda do Norte

As derrogações previstas no artigo 211.º, n.ºs 1 e 6, no artigo 8.º, no artigo 209.º, n.ºs 6 e 7, no artigo 153.º, n.º 3, no artigo 99.º, n.º 4, e no artigo 211.º, n.º 5, não afetam as obrigações do titular da autorização de introdução no mercado de garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento introduzido nos mercados de Chipre, da Irlanda, de Malta ou da Irlanda do Norte estabelecidas na presente diretiva.

Capítulo XVIII

Disposições finais

*Artigo 213.º*

Alteração dos anexos

A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados em conformidade com o artigo 215.º para alterar os anexos I a VI, a fim de os adaptar ao progresso científico e técnico e para alterar o artigo 22.º no que diz respeito aos requisitos da ARA estabelecidos nos n.ºs 2, 3, 4 e 6 do mesmo artigo.

*Artigo 214.º*

Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano

1. A Comissão é assistida pelo Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano. Este comité é um comité na aceção do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

2. Caso se remeta para o presente número, aplica-se o artigo 5.º do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

3. Caso o parecer do comité deva ser obtido por procedimento escrito e se faça referência ao presente número, esse procedimento só deve ser considerado encerrado sem resultados quando, no prazo fixado para dar o parecer, o presidente assim o decidir.

4. O regulamento interno***, as listas das entidades participantes nas suas reuniões, as ordens do dia das reuniões e as atas das reuniões, acompanhadas das decisões tomadas e, se for caso disso, dos pormenores das votações e das declarações de voto, incluindo opiniões minoritárias,*** do Comité Permanente dos Medicamentos ~~deve ser tornado público~~***são tornados públicos***. **[Alt. 324]**

5. O Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano deve assegurar que o seu regulamento interno seja adaptado à necessidade de disponibilizar rapidamente medicamentos aos doentes e tenha em conta as tarefas que lhe incumbem por força do capítulo III e o procedimento previsto no artigo 42.º.

*Artigo 215.º*

Exercício das delegações

1. O poder de adotar atos delegados é conferido à Comissão nas condições estabelecidas no presente artigo.

2. O poder de adotar atos delegados referido no artigo 4.º, n.º 2, no artigo 24.º, n.º 5, no artigo 25.º, n.º 9, no artigo 26.º, n.º 3, no artigo 28.º, n.º 2 e n.º 3, no artigo 27.º, n.º 3, no artigo 63.º, n.º 5, no artigo 65.º, n.º 2, no artigo 67.º, n.º 2, no artigo 88.º, n.º 1, no artigo 92.º, n.º 4, no artigo 126.º, n.º 1, no artigo 150.º, n.º 3, no artigo 153.º, n.º 4, no artigo 161.º, no artigo 210.º, n.º 4, e no artigo 213.º é conferido à Comissão por um prazo de cinco anos a contar de [OP: inserir data de entrada em vigor da presente diretiva]. A Comissão apresenta um relatório relativo à delegação de poderes o mais tardar nove meses antes do final do prazo de cinco anos. A delegação de poderes é tacitamente prorrogada por períodos de igual duração, salvo se o Parlamento Europeu ou o Conselho a tal se opuserem pelo menos três meses antes do final de cada prazo.

O poder de adotar atos delegados referido no artigo 210.º, n.ºs 3 e 5, é conferido à Comissão por tempo indeterminado a contar de [OP: inserir data = data de entrada em vigor da presente diretiva].

3. A delegação de poderes referida no artigo 4.º, n.º 2, no artigo 24.º, n.º 5, no artigo 25.º, n.º 9, no artigo 26.º, n.º 3, no artigo 27.º, n.º 3, no artigo 28.º, n.º 2 e n.º 3, no artigo 63.º, n.º 5, no artigo 65.º, n.º 2, no artigo 67.º, n.º 2, no artigo 88.º, n.º 1, no artigo 92.º, n.º 4, no artigo 126.º, n.º 1, no artigo 150.º, n.º 3, no artigo 153.º, n.º 4, no artigo 161.º, no artigo 210.º, n.º 4, e no artigo 213.º pode ser revogada em qualquer momento pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho. A decisão de revogação põe termo à delegação dos poderes nela especificados. A decisão de revogação produz efeitos a partir do dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* ou de uma data posterior nela especificada. A decisão de revogação não afeta os atos delegados já em vigor.

4. Antes de adotar um ato delegado, a Comissão consulta os peritos designados por cada Estado-Membro de acordo com os princípios estabelecidos no Acordo Interinstitucional, de 13 de abril de 2016, sobre legislar melhor.

5. Assim que adotar um ato delegado, a Comissão notifica-o simultaneamente ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

6. Os atos delegados adotados nos termos do artigo 6.º, n.º 2, do artigo 26.º, n.º 3, do artigo 24.º, n.º 5, do artigo 28.º, n.º 2 e n.º 3, do artigo 27.º, n.º 3, do artigo 63.º, n.º 5, do artigo 65.º, n.º 2, do artigo 67.º, n.º 2, do artigo 88.º, n.º 1, do artigo 92.º, n.º 4, do artigo 126.º, n.º 1, do artigo 150.º, n.º 3, do artigo 153.º, n.º 4, do artigo 161.º, do artigo 210.º, n.º 4, e do artigo 213.º só entram em vigor se não tiverem sido formuladas objeções pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho no prazo de dois meses a contar da notificação do ato ao Parlamento Europeu e ao Conselho ou se, antes do termo desse prazo, o Parlamento Europeu e o Conselho tiverem informado a Comissão de que não têm objeções a formular. O referido prazo pode ser prorrogado por dois meses por iniciativa do Parlamento Europeu ou do Conselho.

*Artigo 216.º*

Relatório

1. Até **...** [OP: inserir a data = 10 anos após 18 meses depois da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão apresenta ao Parlamento Europeu e ao Conselho um relatório sobre a aplicação da presente diretiva, incluindo uma avaliação do cumprimento dos seus objetivos e dos recursos necessários para a sua aplicação***, incluindo no que se refere ao quadro revisto para os períodos regulamentares de proteção de dados***. **[Alt. 325]**

***1-A Até... [dois anos a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão apresenta um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho em que avalia a adequação do quadro dos produtos homeopáticos, em especial os aspetos da saúde pública e da proteção dos doentes. Caso seja necessário, o relatório é acompanhado de uma proposta legislativa.*** **[Alt. 326]**

***Artigo 216.º-A***

*Promover a investigação, a inovação e a produção de medicamentos na União*

***1. A Comissão estabelece uma estratégia para promover a investigação, a inovação e a produção de medicamentos na União, com base nos resultados publicados no relatório definido no n.º 2. Os Estados-Membros devem ser incentivados a participar nesta estratégia.***

***2. Até... [dois anos a contar da data de entrada em vigor da presente diretiva], a Comissão apresenta uma avaliação de impacto que analise as potenciais medidas a aplicar a nível da União e a nível dos Estados-Membros para promover a investigação, a inovação e a produção de medicamentos críticos na União. O referido relatório avalia o efeito de medidas como:***

***a) O financiamento e os incentivos a montante e a jusante destinados a promover a investigação e a inovação na União, designadamente o financiamento público e privado para a investigação e a inovação pré-clínicas e clínicas;***

***b) As parcerias público-privadas no domínio da investigação e da inovação;***

***c) O apoio regulamentar às entidades públicas de investigação e inovação;***

***d) Os incentivos à produção de medicamentos críticos na União.***

***Quaisquer medidas propostas devem estar em consonância com o desenvolvimento da autonomia estratégica da União em matéria de medicamentos.*** **[Alt. 327]**

*Artigo 217.º*

Revogações

1. A Diretiva 2001/83/CE é revogada com efeitos a partir de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

2. A Diretiva 2009/35/CE é revogada com efeitos a partir de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

3. As referências às Diretivas 2001/83/CE e 2009/35/CE revogadas devem entender-se como referências à presente diretiva. As referências à Diretiva 2001/83/CE revogada devem ser lidas de acordo com a tabela de correspondência constante do anexo VIII.

*Artigo 218.º*

Disposições transitórias

1. Os procedimentos relativos aos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos validados em conformidade com o artigo 19.º da Diretiva 2001/83/CE antes de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] e que estavam pendentes em... [OP: inserir a data = dia anterior a 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] devem ser concluídos em conformidade com o artigo 29.º.

2. Os procedimentos iniciados com base nos artigos 29.º, 30.º, 31.º e 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE antes de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] e que estavam pendentes em... [OP: inserir a data = dia anterior a 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] devem ser concluídos em conformidade com os artigos 32.º a 34.º ou com o artigo 107.º-K, consoante o caso, dessa diretiva, conforme aplicável em... [OP: inserir a data = dia anterior a 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

3. A presente diretiva é igualmente aplicável aos medicamentos autorizados em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE antes de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

A presente diretiva é igualmente aplicável aos registos de medicamentos homeopáticos e de medicamentos tradicionais à base de plantas efetuados em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE antes de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

4. Em derrogação do capítulo VI, os medicamentos colocados no mercado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE antes de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] podem continuar a ser disponibilizados no mercado até... [OP: inserir a data = cinco anos depois de decorridos 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva], desde que cumpram as disposições relativas à rotulagem e ao folheto informativo estabelecidas no título V da Diretiva 2001/83/CE, conforme aplicável em... [OP: inserir a data = dia anterior a 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

5. Em derrogação do artigo 81.º, os medicamentos de referência cujo pedido de autorização de introdução no mercado tenha sido apresentado antes de... [OP: inserir data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] estão sujeitos às disposições relativas aos períodos de proteção de dados estabelecidas no artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, conforme aplicável em... [OP: inserir data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva] até... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

6. Em derrogação do n.º 3, a obrigação de apresentação de relatórios referida no artigo 57.º, não é aplicável aos medicamentos autorizados em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE antes de... [OP: inserir a data = 18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva].

*Artigo 219.º*

Transposição

1. Os Estados-Membros devem pôr em vigor, até... [18 meses após a data de entrada em vigor da presente diretiva], as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente diretiva. Os Estados-Membros devem comunicar imediatamente à Comissão o texto dessas disposições.

2. As disposições adotadas pelos Estados-Membros devem fazer referência à presente diretiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. Tais disposições devem igualmente mencionar que as referências, nas disposições legislativas, regulamentares e administrativas em vigor, às diretivas revogadas pela presente diretiva se entendem como referências à presente diretiva. Os Estados-Membros estabelecem o modo como deve ser feita a referência e formulada a menção.

3. Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão o texto das principais disposições de direito interno que adotarem no domínio abrangido pela presente diretiva.

*Artigo 220.º*

Entrada em vigor

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

*Artigo 221.º*

Destinatários

Os destinatários da presente diretiva são os Estados-Membros.

Feito em …, em

| *Pelo Parlamento Europeu* | *Pelo Conselho* |
|---|---|
| *A Presidente* | *O Presidente / A Presidente* |

Anexo I

INFORMAÇÕES REFERIDAS NO PEDIDO

1) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante.

2) Nome do medicamento.

3) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento, compreendendo a menção da sua denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial da Saúde, caso exista uma DCI para o medicamento, ou a menção da denominação química relevante.

4) Uma avaliação dos riscos ambientais (ARA) em conformidade com os requisitos estabelecidos nos artigos 22.º e 23.º.

5) No caso dos medicamentos para uso humano que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, uma avaliação dos riscos ambientais que identifique e caracterize eventuais perigos para a saúde humana, os animais e o ambiente. A avaliação deve ser realizada em conformidade com os elementos descritos no artigo 8.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e com os requisitos do anexo II da presente diretiva, com base nos princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([1]), tendo em conta as especificidades dos medicamentos.

6) Descrição do modo de fabrico.

7) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reações adversas.

8) Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade.

9) Fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adotar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicações dos riscos potenciais do medicamento para o ambiente.

10) Descrição do métodos de controlo utilizados pelo fabricante.

11) Uma confirmação escrita de que o fabricante do medicamento verificou, mediante a realização de auditorias, o cumprimento, por parte do fabricante da substância ativa, dos princípios de boas práticas de fabrico, em conformidade com o artigo 160.º. A confirmação escrita deve incluir uma referência à data da auditoria e uma declaração de que o resultado da mesma atesta que o processo de fabrico cumpre os princípios de boas práticas de fabrico.

12) Resultados dos ensaios:

   a) Farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos);

   b) Não-clínicos (toxicológicos e farmacológicos);

   c) Clínicos.

13) Se for caso disso, provas provenientes de outras fontes de dados clínicos (estudos clínicos não intervencionais, registos).

([1]) Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho — Declaração da Comissão (JO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

14) Um resumo do sistema de farmacovigilância do requerente, que deve incluir o seguinte:

a) Prova de que o requerente dispõe dos serviços de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância;

b) Os Estados-Membros de residência e atividade da pessoa qualificada;

c) Os contactos da pessoa qualificada;

d) Uma declaração, assinada pelo requerente, atestando que dispõe dos meios necessários para cumprir as tarefas e as responsabilidades constantes do capítulo VI;

e) Uma referência ao local onde se encontra o dossiê principal do sistema de farmacovigilância relativo ao medicamento em causa.

15) O plano de gestão dos riscos descrevendo o sistema de gestão de riscos que o requerente irá aplicar para o medicamento em causa, juntamente com o resumo desse plano de gestão dos riscos.

16) Uma declaração de que os ensaios clínicos efetuados fora da União Europeia respeitam os requisitos éticos estabelecidos no Regulamento (UE) n.º 536/2014.

17) Um resumo das características do medicamento em conformidade com o artigo 62.º, uma reprodução da embalagem exterior com as menções estabelecidas no anexo IV, e do acondicionamento primário do medicamento, com as menções estabelecidas no artigo 66.º, bem como o folheto informativo em conformidade com o artigo 64.º.

18) Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país.

19) Cópias dos seguintes documentos:

a) Todas as autorizações de introdução no mercado obtidas noutro Estado-Membro ou num país terceiro, um resumo dos dados relativos à segurança, incluindo os dados constantes dos relatórios periódicos atualizados de segurança, caso existam, e as notificações de suspeitas de reações adversas, juntamente com uma lista dos Estados-Membros que estejam a proceder à análise de pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados nos termos da presente diretiva;

b) O resumo das características do medicamento proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 62.º ou aprovado pelas autoridades competentes do Estado-Membro em conformidade com o artigo 43.º e o folheto informativo proposto em conformidade com o artigo 64.º ou aprovado pelas autoridades competentes do Estado-Membro em conformidade com o artigo 76.º;

c) Informações pormenorizadas sobre todas as decisões de recusa de autorização de introdução no mercado, quer na União quer num país terceiro, e a respetiva fundamentação.

20) Uma cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, na aceção do artigo 63.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], acompanhada de uma cópia do parecer pertinente da Agência.

21) Se o pedido disser respeito a um medicamento antimicrobiano, o pedido deve também incluir:

a) Um plano de ***acesso e*** gestão dos antimicrobianos, que deve descrever em particular:

i) informações sobre medidas de redução dos riscos para limitar o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos relacionadas com a utilização, a prescrição e a administração do medicamento,

ii) a forma como o titular da autorização de introdução no mercado tenciona monitorizar e comunicar à autoridade competente a resistência ao medicamento antimicrobiano,

***ii-A) informações sobre medidas para uma estratégia de promoção do acesso, incluindo a capacidade proposta da cadeia de produção,*** **[Alt. 329]**

***ii-B) informações sobre medidas destinadas a assegurar que as aprovações de introdução no mercado são recebidas atempadamente para os principais territórios, e*** **[Alt. 330]**

***ii-C) informações sobre as medidas de controlo da eficácia da gestão e do acesso;*** **[Alt. 331]**

b) Uma descrição dos requisitos especiais de informação previstos no artigo 58.º;

c) Pormenores sobre o tamanho da embalagem, que deve corresponder à posologia e duração habituais do tratamento.

22) Sempre que um pedido disser respeito à autorização de introdução no mercado de um gerador de radionuclídeos, para além dos requisitos estabelecidos nos artigos 6.º e 9.º, deve igualmente incluir:

a) Uma descrição geral do sistema conjuntamente com uma descrição pormenorizada dos componentes do sistema suscetíveis de afetar a composição ou a qualidade de um preparado do nuclídeo de filiação; e

b) As características qualitativas e quantitativas da substância eluída ou sublimada.

23) Certificados de boas práticas de fabrico.

Anexo II

NORMAS E PROTOCOLOS ANALÍTICOS, FARMACOTOXICOLÓGICOS E CLÍNICOS EM MATÉRIA DE ENSAIOS DE MEDICAMENTOS

*ÍNDICE*


Parte 1: Requisitos normalizados para os dossiers de autorização de introdução no mercado

1. Módulo 1: Informações administrativas

1.1. Índice

1.2. Formulário do pedido

1.3. Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

1.3.1. Resumo das características do medicamento

1.3.2. Rotulagem e folheto informativo

1.3.3. Projetos de embalagem e amostras

1.3.4. Resumos das características do medicamento já aprovados nos Estados-Membros

1.4. Informações sobre os peritos

1.5. Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos

1.6. Avaliação do risco ambiental

2. Módulo 2: Resumos

2.1. Índice geral

2.2. Introdução

2.3. Resumo geral da qualidade

2.4. Síntese não clínica

2.5. Síntese clínica

2.6. Resumo não clínico

2.7. Resumo clínico

3. Módulo 3: Informações química, farmacêutica e biológica relativas aos medicamentos que contêm substâncias ativas químicas e/ou biológicas

3.1. Formato e apresentação

3.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos

3.2.1. Substância(s) ativa(s)

3.2.1.1. Informações gerais e informações relacionadas com as substâncias de base e as matérias-primas

3.2.1.2. Processo de fabrico da(s) substância(s) ativa(s)

3.2.1.3. Caracterização da(s) substância(s) ativa(s)

3.2.1.4. Controlo da(s) substância(s) ativa(s)

3.2.1.5. Preparações ou substâncias de referência

3.2.1.6. Recipiente e sistema de fecho da substância ativa

3.2.1.7. Estabilidade da(s) substância(s) ativa(s)

3.2.2. Produto acabado

3.2.2.1. Descrição e composição do produto acabado

3.2.2.2. Desenvolvimento farmacêutico

3.2.2.3. Processo de fabrico do produto acabado

3.2.2.4. Controlo dos excipientes

3.2.2.5. Controlo do produto acabado
3.2.2.6. Preparações ou substâncias de referência
3.2.2.7. Recipiente e sistema de fecho do produto acabado
3.2.2.8. Estabilidade do produto acabado
4. Módulo 4: Relatórios não clínicos
4.1. Formato e apresentação
4.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos
4.2.1. Farmacologia
4.2.2. Farmacocinética
4.2.3. Toxicologia
5. Módulo 5: Relatórios de estudos clínicos
5.1. Formato e apresentação
5.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos
5.2.1. Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos
5.2.2. Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana
5.2.3. Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano
5.2.4. Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano
5.2.5. Relatórios de estudos de eficácia e segurança
5.2.5.1. Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida
5.2.5.2. Relatórios de estudos clínicos não controlados, relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo e outros relatórios de estudos clínicos
5.2.6. Relatórios de experiência pós-comercialização
5.2.7. Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes
Parte: II Dossiers e requisitos específicos de autorização de introdução no mercado
1. Uso terapêutico bem estabelecido
2. Medicamentos essencialmente similares
3. Dados suplementares necessários em situações específicas
4. Medicamentos biológicos similares
5. Associação fixa de medicamentos
6. Documentação para pedidos em circunstâncias excecionais
7. Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado
Parte: III Medicamentos especiais
1. Medicamentos biológicos
1.1. Medicamentos derivados do plasma
1.2. Vacinas
2. Medicamentos e precursores radiofarmacêuticos
2.1. Medicamentos radiofarmacêuticos
2.2. Precursores radiofarmacêuticos para efeitos de marcação
3. Medicamentos homeopáticos
4. Medicamentos à base de plantas
5. Medicamentos órfãos

Parte: IV Medicamentos de terapia avançada

1. Introdução

2. Definições

2.1. Medicamento de terapia genética

2.2. Medicamentos de terapia com células somáticas

3. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 3

3.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada

3.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética

3.2.1. Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base

3.2.1.1. Medicamento de terapia genética que contém uma sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou organismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s)

3.2.1.2. Medicamento de terapia genética que contém células geneticamente modificadas

3.2.2. Requisitos específicos

3.3. Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos

3.3.1. Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base

3.3.2. Requisitos específicos

3.3.2.1. Materiais de base:

3.3.2.2. Processo de fabrico

3.3.2.3. Caracterização e estratégia de controlo

3.3.2.4. Excipientes

3.3.2.5. Estudos sobre o desenvolvimento

3.3.2.6. Materiais de referência

3.4. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos

3.4.1. Medicamento de terapia avançada que contém dispositivos, em conformidade com o artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007

3.4.2. Medicamentos combinados de terapia avançada, na aceção da alínea d) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007

4. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 4

4.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada

4.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética

4.2.1. Farmacologia

4.2.2. Farmacocinética

4.2.3. Toxicologia

4.3. Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos

4.3.1. Farmacologia

4.3.2. Farmacocinética

4.3.3. Toxicologia

5. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 5

5.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada

5.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética

5.2.1. Estudos farmacocinéticos no ser humano:

5.2.2. Estudos farmacodinâmicos no ser humano

5.2.3. Estudos de segurança

5.3. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia com células somáticas

5.3.1. Medicamentos de terapia com células somáticas em que o modo de ação se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas ativas definidas

5.3.2. Biodistribuição, persistência e enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas

5.3.3. Estudos de segurança

5.4. Requisitos específicos aplicáveis aos produtos da engenharia de tecidos

5.4.1. Estudos farmacocinéticos

5.4.2. Estudos farmacodinâmicos

5.4.3. Estudos de segurança

**Introdução e princípios gerais**

(1) Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às diretrizes publicadas pela Comissão nas Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia, Volume 2 B - Informações aos Requerentes, Medicamentos para uso humano, Apresentação e conteúdo do dossier, Documento Técnico Comum (DTC).

(2) Os referidos elementos e documentos devem ser apresentados em cinco módulos: o módulo 1 fornece à União Europeia dados administrativos específicos; o módulo 2 fornece resumos de qualidade, não clínicos e clínicos, o módulo 3 presta informações químicas, farmacêuticas e biológicas, o módulo 4 apresenta relatórios não clínicos e o módulo 5 apresenta relatórios de estudos clínicos. Esta apresentação implementa um formato comum para todas as regiões ICH ([1]) (União Europeia, Estados Unidos da América e Japão). Estes cinco módulos devem ser apresentados em conformidade estrita com o formato, conteúdo e sistema de numeração delineados em pormenor no volume 2 B das Informações aos Requerentes acima referido.

(3) A apresentação do DTC da União Europeia é aplicável a todos os tipos de pedidos de autorização de introdução no mercado independentemente do procedimento a aplicar (ou seja, centralizado, de reconhecimento mútuo ou nacional) e do facto de serem pedidos de autorização completos ou abreviados. É também aplicável a todos os tipos de produtos, incluindo novas entidades químicas (NEQ), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos derivados do plasma, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc.

(4) Ao constituírem o dossier de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, adotadas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e publicadas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMEA), e as outras normas farmacêuticas comunitárias publicadas pela Comissão nos vários volumes das Regras que regem os medicamentos na União Europeia.

(5) No que respeita aos aspetos relacionados com a qualidade (química, farmacêutica e biológica) incluídos no dossier, são aplicáveis todas as monografias, incluindo monografias e capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

(6) O processo de fabrico deve respeitar os requisitos da Diretiva 91/356/CEE da Comissão, que estabelece os princípios e guia das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano ([2]), e os princípios e guiadas boas práticas de fabrico publicadas pela Comissão no volume 4 das Regras que regem os medicamentos na União Europeia.

(7) Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos relevantes respeitantes a estudos ou ensaios farmacotoxicológicos ou clínicos incompletos ou interrompidos relativos ao medicamento e/ou a ensaios completos relativos a indicações terapêuticas não abrangidas pelo pedido.

(8) Todos os ensaios clínicos efetuados no interior da União Europeia devem respeitar os requisitos da Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho 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 ([3]). Para que sejam tidos em consideração durante a avaliação de um pedido, os ensaios clínicos efetuados fora da União Europeia e respeitantes a medicamentos destinados a serem utilizados na União Europeia serão concebidos, implementados e notificados, no que respeita à boa prática clínica e aos princípios éticos, com base em princípios equivalentes aos dispostos na

([1]) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
([2]) JO L 193 de 17.7.1991, p. 30.
([3]) JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

Diretiva 2001/20/CE. Devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos refletidos, por exemplo, na Declaração de Helsínquia.

(9) Os estudos não clínicos (farmacotoxicológicos) devem ser realizados em conformidade com as disposições relacionadas com as boas práticas de laboratório estabelecidas na Diretiva 87/18/CEE do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação aos ensaios sobre as substâncias químicas ([4]) e na Diretiva 88/320/CEE do Conselho relativa à inspeção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL) ([5]).

(10) Os Estados-Membros devem também garantir que todos os ensaios realizados com animais decorram em conformidade com a Diretiva 86/609/CEE do Conselho, de 24 de novembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à proteção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos.

(11) De forma a controlar a avaliação benefício/risco, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância. Assim que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, qualquer alteração dos dados do dossier deve ser apresentada às autoridades competentes de acordo com os requisitos dos Regulamentos (CE) n.º 1084/2003 ([6]) e (CE) n.º 1085/2003 ([7]) da Comissão ou, se relevante, em conformidade com as disposições nacionais, bem como com os requisitos do volume 9 da publicação da Comissão Regras que regem os medicamentos na União Europeia.

O presente anexo está divido em quatro partes distintas:

— A Parte I descreve o formato do pedido de autorização, o resumo das características do medicamento, a rotulagem, o folheto informativo e os requisitos de apresentação para pedidos normalizados (módulos 1 a 5).

— A Parte II prevê uma derrogação para «pedidos específicos», ou seja, medicamentos de uso terapêutico bem estabelecido, medicamentos essencialmente similares, associações fixas, medicamentos biológicos similares, pedidos em circunstâncias excecionais e pedidos mistos (pedidos em parte bibliográficos e em parte baseados em estudos próprios).

— A Parte III trata os «requisitos para pedidos particulares» relativos a medicamentos biológicos (dossier principal do plasma; dossier principal do antigénio da vacina), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos homeopáticos, medicamentos à base de plantas e medicamentos órfãos.

— A Parte IV trata os «medicamentos de terapia avançada» e diz respeito a requisitos específicos para medicamentos de terapia genética (utilizando o sistema autólogo ou alogénico humano, ou o sistema xenogénico), medicamentos de terapia celular, quer de origem humana, quer de origem animal, e medicamentos de xenotransplantação.

PARTE I

## REQUISITOS NORMALIZADOS PARA OS DOSSIERS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1. MÓDULO 1: INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

### 1.1. **Índice**

Deve ser apresentado um índice exaustivo dos módulos 1 a 5 do dossier de autorização de introdução no mercado.

### 1.2. **Formulário do pedido**

O medicamento objeto de pedido deve ser identificado através da respetivo nome e da designação da(s) substância(s) ativa(s), bem como da forma farmacêutica, do modo de administração, da dosagem e da apresentação final, incluindo a embalagem.

([4]) JO L 15 de 17.1.1987, p. 29.
([5]) JO L 145 de 11.6.1988, p. 35.
([6]) Ver página 1 do presente Jornal Oficial.
([7]) Ver página 1 do presente Jornal Oficial.

Deve indicar-se o nome e endereço do requerente, bem como dos fabricantes, e das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico (incluindo do fabricante do produto acabado e do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s)) e, quando relevante o nome e o endereço do importador.

O requerente deve identificar o tipo de pedido e indicar, se aplicável, quais as amostras que são também fornecidas.

Anexadas às informações administrativas, devem ser entregues cópias da autorização de fabrico, tal como disposto no artigo 40.º, juntamente com a lista de países em que a autorização foi concedida, cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o artigo 11.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, e a lista dos países em que foi apresentado o pedido.

Tal como destacado no formulário, os requerentes fornecerão, inter alia, informações pormenorizadas sobre o medicamento objeto do pedido, o fundamento jurídico do pedido, o titular da autorização de introdução no mercado e o(s) fabricante(s) proposto(s), informações sobre o estatuto de medicamento órfão, os pareceres científicos e o programa de desenvolvimento pediátrico.

1.3. **Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo**

1.3.1. *Resumo das características do medicamento*

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o artigo 11.º.

1.3.2. *Rotulagem e folheto informativo*

Será fornecida uma proposta para o texto da rotulagem do acondicionamento primário ou da embalagem exterior, bem como do folheto informativo. Estes textos serão redigidos de acordo com todos os pontos obrigatórios constantes da lista do Título V relativo à rotulagem dos medicamentos para uso humano (artigo 63.º) e ao folheto informativo (artigo 59.º).

1.3.3. *Projetos de embalagem e amostras*

O requerente deve fornecer amostras e/ou projetos do acondicionamento primário e da embalagem exterior, dos rótulos e do folheto informativo do medicamento em questão.

1.3.4. *Resumos das características do medicamento já aprovados nos Estados-Membros*

Às informações administrativas do formulário do pedido devem ser anexadas cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com os artigos 11.º e 21.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, quando aplicável, bem como uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

1.4. **Informações sobre os peritos**

Em conformidade com o n.º 2 do artigo 12.º, os peritos devem fornecer relatórios detalhados das suas observações sobre os documentos e os elementos específicos que constituem o dossier de autorização de introdução no mercado, nomeadamente, sobre os módulos 3, 4 e 5 (documentação química, farmacêutica e biológica, documentação não clínica e documentação clínica, respetivamente). Os peritos devem tratar os pontos críticos relacionados com a qualidade do medicamento e dos estudos efetuados em animais e em seres humanos, bem como realçar todos os dados relevantes para a avaliação.

Para preencher estes requisitos deve fornecer-se um resumo geral da qualidade, uma síntese não clínica (dados de estudos realizados com animais) e uma síntese clínica que será introduzida no módulo 2 do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado. No módulo 1, será apresentada uma declaração assinada pelos peritos, bem como uma descrição sucinta das respetivas habilitações académicas, formação e experiência profissional. Os peritos terão qualificações técnicas ou profissionais adequadas. Deve ser declarada a relação profissional entre o perito e o requerente.

1.5. **Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos**

Os requisitos específicos para os diferentes tipos de pedidos são tratados na Parte II do presente anexo.

1.6. **Avaliação do risco ambiental**

Quando aplicável, os pedidos de autorização de introdução no mercado devem incluir uma apreciação global da avaliação do risco com a indicação dos riscos possíveis para o ambiente causados pela utilização e/ou eliminação do medicamento e propor disposições de rotulagem adequadas. Deve ser abordado o risco ambiental associado à libertação de medicamentos contendo ou que consistam em OGM (organismos geneticamente modificados), na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE ([8]) do Conselho.

A informação relativa ao risco ambiental deve ser apresentada como apêndice ao módulo 1.

A informação deve ser apresentada de acordo com as disposições da Diretiva 2001/18/CE, tendo em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão no que respeita à aplicação da referida diretiva.

A informação será constituída por:

— uma introdução;

— uma cópia de quaisquer consentimentos escritos para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para efeitos de investigação e de desenvolvimento, em conformidade com a Parte B da Diretiva 2001/18/CE;

— a informação solicitada nos Anexos II a IV da Diretiva 2001/18/CE, incluindo os métodos de deteção e de identificação, bem como, o código único dos OGM, e qualquer informação adicional sobre os OGM ou o medicamento em causa para avaliar o risco ambiental;

— um relatório sobre a avaliação dos risco ambiental (ARA) preparado com base na informação especificada nos Anexos III e IV da Diretiva 2001/18/CE e em conformidade com o Anexo II da Diretiva 2001/18/CE;

— tendo em consideração a supracitada informação e a ARA, uma conclusão que proponha uma estratégia adequada de gestão do risco que inclua, no que toca ao OGM ou medicamento em causa, um plano de vigilância pós-comercialização no mercado e a identificação de qualquer particularidade que deva constar no resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo;

— medidas adequadas para informação ao público.

Deve incluir-se a data e a assinatura do autor, as habilitações académicas, a formação e a experiência profissional do mesmo, bem como, uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

2. MÓDULO 2: RESUMOS

Este módulo visa resumir os dados químicos, farmacêuticos e biológicos, os dados não clínicos e os dados clínicos apresentados nos módulos 3, 4 e 5 do dossier de autorização de introdução no mercado, e fornecer os relatórios ou as sínteses descritos no artigo 12.º da diretiva.

Os pontos críticos serão abordados e analisados. Serão fornecidos resumos factuais, inclusivamente sob a forma de tabelas. Dos relatórios devem constar referências às tabelas ou à informação contida na documentação principal apresentada no módulo 3 (documentação química, farmacêutica e biológica), no módulo 4 (documentação não clínica) e no módulo 5 (documentação clínica).

A informação contida no módulo 2 deve ser apresentada de acordo com o formato, o conteúdo e o sistema de numeração indicados no volume 2 das Informações aos Requerentes. As sínteses e os resumos devem respeitar os princípios e requisitos básicos como a seguir se indica:

2.1. **Índice geral**

O módulo 2 deve conter um índice da documentação científica apresentada nos módulos 2 a 5.

([8]) JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

2.2. **Introdução**

Deve ser fornecida informação sobre o grupo farmacológico, o modo de ação e o uso clínico proposto do medicamento para o qual se solicitou uma autorização de introdução no mercado.

2.3. **Resumo geral da qualidade**

Uma revisão da informação relacionada com os dados químicos, farmacêuticos e biológicos deve ser fornecida no resumo geral da qualidade.

Devem ser salientados os parâmetros críticos fundamentais e questões relacionados com a qualidade, e deve ser dada uma justificação nos casos em que as normas orientadoras correspondentes não tenham sido seguidas. Este documento deve atender ao âmbito e às linhas gerais dos correspondentes dados pormenorizados, apresentados no módulo 3.

2.4. **Síntese não clínica**

Será necessária uma apreciação integrada e crítica da avaliação não clínica do medicamento em animais/*in vitro*. Incluir-se-á a argumentação e a justificação da estratégia de ensaio e de qualquer desvio das normas orientadoras correspondentes.

Exceto no caso dos medicamentos biológicos, uma avaliação das impurezas e dos produtos de degradação deve ser incluída juntamente com os seus potenciais efeitos farmacológicos e tóxicos. Devem ser discutidas as implicações de quaisquer diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impureza entre o composto utilizado nos estudos não clínicos e o medicamento a introduzir no mercado.

No caso dos medicamento biológicos, deve ser avaliada a comparação entre o material utilizado nos estudos não clínicos e clínicos e o medicamento a introduzir no mercado.

Qualquer excipiente novo deve ser sujeito a uma avaliação de segurança específica.

Devem ser definidas as características do medicamento, tal como demonstradas pelos estudos não clínicos, e discutidas as implicações das conclusões quanto à segurança do medicamento para a utilização clínica no homem.

2.5. **Síntese clínica**

A síntese clínica pretende fornecer uma análise crítica dos dados clínicos incluídos no resumo clínico e no módulo 5. Deve ser indicada a abordagem a adotar em termos do desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo a conceção do estudo crítico, as decisões relacionadas com os estudos e os resultados dos mesmos.

Deve ser fornecida uma síntese sucinta das conclusões clínicas, incluindo as limitações mais importantes, bem como, uma avaliação dos benefícios e dos riscos, baseada nessas conclusões. Deve ser apresentada uma interpretação do modo como as conclusões em matéria de eficácia e de segurança suporta mas indicações e as doses propostas e uma avaliação em como o resumo das características do medicamento e outras abordagens poderão otimizar os benefícios e gerir os riscos.

Devem ser explicados os aspetos de eficácia e de segurança encontrados no desenvolvimento e as questões por resolver.

2.6. **Resumo não clínico**

Os resultados dos estudos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos efetuados em animais/*in vitro* serão facultados em resumos factuais descritivos e em tabelas que serão apresentados pela seguinte ordem:

— Introdução

— Resumo descritivo farmacológico

— Resumo farmacológico em forma tabelar

— Resumo descritivo farmacocinético

— Resumo farmacocinético em forma tabelar

— Resumo descritivo toxicológico

— Resumo toxicológico em forma tabelar.

2.7. **Resumo clínico**

Deve ser apresentado um resumo factual pormenorizado da informação clínica sobre o medicamento incluído no módulo 5, contendo os resultados de todos os estudos biológicos e farmacêuticos, de estudos farmacológicos clínicos e de estudos de eficácia e de segurança clínicas. É necessária uma sinopse de cada estudo.

As informações clínicas resumidas serão apresentadas pela seguinte ordem:

— Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos associados

— Resumo dos estudos farmacológicos clínicos

— Resumo da eficácia clínica

— Resumo da segurança clínica

— Sinopses de estudos individuais

3. MÓDULO 3: INFORMAÇÕES QUÍMICA, FARMACÊUTICA E BIOLÓGICA RELATIVAS AOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM SUBSTÂNCIAS ATIVAS QUÍMICAS E/OU BIOLÓGICAS

3.1. **Formato e apresentação**

O esboço geral do módulo 3 é o seguinte:

— Índice

— Conjunto dos dados

— *Substância ativa*

Informações gerais

— Nomenclatura

— Estrutura

— Propriedades gerais

Fabrico

— Fabricante(s)

— Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo

— Controlo das matérias-primas

— Controlos das fases críticas e das fases intermédias

— Avaliação e/ou Validação do processo

— Desenvolvimento do processo de fabrico

Caracterização

— Elucidação da estrutura e outras características

— Impurezas

Controlo da substância ativa

— Especificação

— Procedimentos analíticos

— Validação dos procedimentos analíticos

— Boletins de análise

— Justificação da especificação

Substâncias ou preparações de referência

Sistema de fecho do recipiente

Estabilidade

— Resumo e conclusões quanto à estabilidade

— Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade

— Dados à de estabilidade

— *Produto acabado*

Descrição e composição do medicamento

Desenvolvimento farmacêutico

— Componentes do medicamento
  — Substância ativa
  — Excipientes
— Medicamento
  — Desenvolvimento da formulação
  — Sobrecarga no fabrico
  — Propriedades físico-químicas e biológicas
— Desenvolvimento do processo de fabrico
— Sistema de fecho do recipiente
— Propriedades microbiológicos
— Compatibilidade

Fabrico

— Fabricante(s)
— Fórmula de fabrico
— Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo
— Controlos das fases críticas e das fases intermédias
— Avaliação e/ou Validação do processo
— Controlo dos excipientes
— Especificações
— Procedimentos analíticos
— Validação dos procedimentos analíticos
— Justificação das especificações
— Excipientes de origem humana ou animal
— Excipientes novos

Controlo do produto acabado

— Especificação(ões)
— Procedimentos analíticos
— Validação dos procedimentos analíticos
— Boletins de análise
— Perfil de impurezas
— Justificação da(s) especificação(ões)

Substâncias ou preparações de referência

Sistema de fecho do recipiente

Estabilidade

— Resumo e conclusão quanto à estabilidade
— Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade
— Dados à de estabilidade

— *Apêndices*
  — Instalações e equipamento (apenas medicamentos biológicos)
  — Avaliação da segurança dos agentes adventícios
  — Excipientes

— *Informações adicionais para a União Europeia*

— Esquema do processo de validação do medicamento

— Dispositivo médico

— Certificado(s) de conformidade

— Medicamentos que contêm ou utilizam no respetivo processo de fabrico substâncias de origem animal e/ou humana (procedimento EET)

— Referências bibliográficas

3.2. **Conteúdo: princípios e requisitos básicos**

(1) Os dados químicos, farmacêuticos e biológicos a apresentar relativamente à(s) substância(s) ativa(s) e ao produto acabado devem incluir toda a informação relevante sobre o desenvolvimento, o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, as operações e os requisitos de controlo da qualidade, a estabilidade, bem como a descrição da composição e da apresentação do produto acabado.

(2) Devem ser apresentados dois conjuntos principais de informações relacionados com a(s) substância(s) ativa(s) e com o produto acabado, respetivamente.

(3) Este módulo deve fornecer, além disso, informações detalhadas sobre as substâncias de base, as matérias-primas utilizadas durante as operações de fabrico da(s) substância(s) ativa(s) e sobre os excipientes incorporados na formulação do produto acabado.

(4) Todos os procedimentos e métodos utilizados para o fabrico e controlo da substância ativa e do produto acabado devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efetuados a pedido da autoridade competente. Todos os procedimentos analíticos devem corresponder ao estado atual do progresso científico e ter sido objeto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da Farmacopeia Europeia, a referida descrição será substituída pela correspondente referência detalhada à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(ais).

(5) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas que dela constem. No que se refere a outras substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respetiva farmacopeia nacional.

No entanto, quando uma substância constante da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado-Membro tiver sido preparada através de um método passível de deixar impurezas não controladas pela monografia da farmacopeia, estas impurezas e os respetivos limites máximos de tolerância devem ser declarados, e o procedimento de análise adequado, deve ser descrito. No caso de uma especificação incluída numa monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro ser insuficiente para assegurar a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopeia os pormenores sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

No caso dos procedimentos analíticos incluídos na Farmacopeia Europeia, esta descrição será substituída em cada secção relevante pela correspondente referência pormenorizada à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(ais).

(6) Caso as substâncias de base e as matérias-primas, a(s) substância(s) ativa(s) ou os excipiente(s) não se encontrem descritos nem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um dos Estados-Membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante de uma farmacopeia de um país terceiro. Nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia acompanhada pela validação dos procedimentos analíticos constantes da mesma, bem como, se adequado, da respetiva tradução.

(7) Quando a substância ativa e/ou a matéria-prima e a substância de base ou excipiente(s) forem objeto de uma monografia da Farmacopeia Europeia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade que, concedido pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos, será apresentado na secção correspondente deste módulo. Os referidos certificados de conformidade da monografia da Farmacopeia Europeia são considerados como substitutos dos dados relevantes das secções correspondentes descritas neste módulo. O fabricante garantirá por escrito ao requerente que o processo de fabrico não foi modificado desde a concessão do certificado de conformidade pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos.

(8) No caso de uma substância ativa bem definida, o seu fabricante ou requerente pode tomar medidas para que

(i) a descrição pormenorizada do processo de fabrico,

(ii) o controlo da qualidade durante o fabrico, e

(iii) a validação do processo

constem de um documento separado, denominado dossier principal da substância ativa, enviado diretamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância.

Nesse caso, o fabricante deverá, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este possa responsabilizar-se pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração; estes documentos e elementos serão também fornecidos ao requerente quando digam respeito à parte aberta do dossier principal.

(9) Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais (substâncias de origem ruminante): em cada fase do processo de fabrico, o requerente deve demonstrar a conformidade das substâncias utilizadas com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão no *Jornal Oficial da União Europeia*. A demonstração da conformidade com a referida Norma Orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente da Farmacopeia Europeia concedida pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem esta conformidade.

(10) No caso dos agentes adventícios, será fornecida informação que avalie o risco relativamente à contaminação potencial com estes agentes, sejam eles não víricos ou víricos, como disposto nas normas orientadoras relevantes, bem como na monografia geral e no capítulo geral da Farmacopeia Europeia pertinentes.

(11) Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais suscetíveis de serem utilizados em qualquer fase do processo de fabrico e nas operações de controlo do medicamento devem ser descritos com o pormenor adequado.

(12) Caso, em conformidade com o artigo 1.º, n.º 8, segundo parágrafo, ou com o artigo 1.º, n.º 9, segundo parágrafo, do Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho [9] um produto seja regido pela presente diretiva, o dossiê de autorização de introdução no mercado deve incluir, quando disponíveis, os resultados da avaliação da conformidade da parte constituída pelo dispositivo com os requisitos gerais de segurança e desempenho relevantes, estabelecidos no anexo I do referido regulamento e contidos na declaração UE de conformidade do fabricante, ou o certificado relevante emitido por um organismo notificado que permite ao fabricante apor a marcação CE no dispositivo médico.

[9] Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril de 2017, relativo aos dispositivos médicos, que altera a Diretiva 2001/83/CE, o Regulamento (CE) n.º 178/2002 e o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho (JO L 117 de 5.5.2017, p. 1).

Se o dossiê não incluir os resultados da avaliação de conformidade referidos no primeiro parágrafo e se, para avaliar a conformidade do dispositivo caso este seja utilizado separadamente, for necessária a intervenção de um organismo notificado, de acordo com o Regulamento (UE) 2017/745, a autoridade exige que, no que respeita à conformidade da parte constituída pelo dispositivo com os requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no anexo I do referido regulamento, o requerente forneça um parecer emitido por um organismo notificado designado de acordo com o mesmo regulamento para o tipo de dispositivo em causa.

3.2.1. *Substância(s) ativa(s)*

3.2.1.1. Informações gerais e informações relacionadas com as substâncias de base e as matérias-primas

a) Devem ser fornecidas informações sobre a nomenclatura da substância ativa, incluindo a denominação comum internacional (DCI) recomendada, o nome da Farmacopeia Europeia, se relevante, e o(s) nome(s) químico(s).

Deve ser indicada a fórmula estrutural, incluindo a esteroquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a massa molecular relativa. No caso dos medicamento biotecnológicos, se aplicável, deve ser também indicada a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa.

Deve ser fornecida uma lista das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa, incluindo a atividade biológica no caso dos medicamentos biológicos.

b) Para efeitos do presente anexo, entende-se por substância de base todas as substâncias a partir dos quais a substância ativa é fabricada ou dos quais é extraída.

No que respeita aos medicamentos biológicos, entende-se por substâncias de base todas as substâncias de origem biológica, como microrganismos, órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal, células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana ou animal e estruturas celulares biotecnológicas (substratos de células, sejam ou não recombinantes, incluindo as células primárias).

Um medicamento biológico é um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica. Entende-se por substância biológica uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respetivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tal como definidos, respetivamente, no n.º 4 e no n.º 10 do artigo 1.º, os medicamentos abrangidos pela Parte A do Anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 e os medicamentos de terapia avançada definidos na Parte IV do presente anexo.

Quaisquer outras substâncias utilizadas para o fabrico ou para a extração da(s) substância(s) ativa(s), mas das quais esta(s) não é(são) diretamente derivada(s), como reagentes, meios de cultura, soro fetal de vitelo, aditivos e soluções-tampão envolvidas em cromatografia, etc., são denominadas matérias-primas.

3.2.1.2. Processo de fabrico da(s) substância(s) ativa(s)

a) A descrição do processo de fabrico da substância ativa representa o compromisso do requerente em fabricar a substância ativa. Para descrever adequadamente o processo de fabrico e os controlos do processo, deve ser fornecida informação adequada em conformidade com o estabelecido nas normas orientadoras publicadas pela Agência.

b) Devem ser indicadas todas as substâncias necessárias para fabricar a(s) substância(s) ativa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada substância. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações que demonstram que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

Deve ser elaborada uma lista das matérias-primas e devem ser também documentados os respetivos processos de controlo e a respetiva qualidade.

Deve indicar-se o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios.

c) No caso dos medicamentos biológicos, aplicam-se os seguintes requisitos adicionais.

A origem e o historial das substâncias de base devem ser descritos e documentados.

No que respeita às medidas específicas para a prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais, o requerente deve demonstrar a conformidade da substância ativa com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão no *Jornal Oficial da União Europeia*.

Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se que as características celulares se mantiveram inalteradas na fase de transição para a produção e os processos subsequentes.

Os inóculos primários, os bancos de células, a mistura de frações de soro ou plasma e outras substâncias de origem biológica, bem como, sempre que possível, os materiais de que derivam, devem ser analisados por forma a comprovar a ausência de agentes adventícios.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o respetivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou desativação, e o processo tiver sido validado.

Sempre que possível, a produção de vacinas deve ser feita a partir de um sistema de lote de inoculação e de bancos de células bem determinados. No que respeita às vacinas bacterianas e víricas, as características do agente infeccioso devem ser demonstradas no inóculos primários. Além disso, no que respeita às vacinas vivas, a estabilidade das características de atenuação deve ser demonstrada no inóculo primário; caso tal não baste, as características de atenuação devem também ser demonstradas na fase de produção.

No que respeita aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, devem descrever-se e documentar-se a origem e os critérios e processos de colheita, transporte e conservação do material de base, de acordo com o disposto na Parte III do presente anexo.

Deve descrever-se as instalações e o equipamento de fabrico.

d) Os ensaios e os critérios de aceitabilidade aplicados em todas as fases críticas, a informação sobre a qualidade e o controlo das fases intermédias e os estudos de validação e/ou avaliação do processo devem ser fornecidos conforme adequado.

e) Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o respetivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou desativação, devendo este processo ser validado na secção que aborda a avaliação da segurança vírica.

f) Quaisquer alterações significativas efetuadas no processo de fabrico durante o desenvolvimento e/ou fabrico no local de fabrico da substância ativa devem ser descritas e discutidas.

3.2.1.3. Caracterização da(s) substância(s) ativa(s)

Devem ser fornecidos dados que salientem a estrutura e outras características da(s) substância(s) ativa(s).

Devem ser facultadas informações para confirmação da estrutura da(s) substância(s) ativa(s) com base em quaisquer métodos físico-químicos e/ou imunoquímicos e/ou biológicos, bem como informações sobre impurezas.

3.2.1.4. Controlo da(s) substância(s) ativa(s)

Devem ser fornecidas informações sobre as especificações utilizadas para o controlo de rotina da(s) substância(s) ativa(s), uma justificação para a escolha dessas especificações, os métodos de análise e a sua validação.

Devem ser apresentados os resultados do controlo efetuado em lotes individuais fabricados durante o desenvolvimento.

3.2.1.5. Preparações ou substâncias de referência

As preparações e as substâncias de referência devem ser identificadas e descritas em pormenor. Quando relevante, deve ser utilizada substância de referência química e biológica da Farmacopeia Europeia.

3.2.1.6. Recipiente e sistema de fecho da substância ativa

Deve ser fornecida uma descrição do recipiente e do(s) sistema(s) de fecho e as suas especificações.

3.2.1.7. Estabilidade da(s) substância(s) ativa(s)

a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efetuados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos.

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo as informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação destes procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado.

c) Devem ser apresentados o protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade.

3.2.2. *Produto acabado*

3.2.2.1. Descrição e composição do produto acabado

Deve ser apresentada uma descrição do produto acabado e da sua composição. As informações devem incluir a descrição da forma farmacêutica e da composição com todos os componentes do produto acabado, a sua quantidade por unidade e a função do(s) componente(s):

— da substância(s) ativa(s),

— dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, corretivos do paladar, aromatizantes, etc.,

— destinados a serem ingeridos ou administrados por outra via ao doente, que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos (cápsulas duras, cápsulas moles, cápsulas retais, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos por película, etc.),

— estas informações devem ser completadas por quaisquer outros dados relevantes relativos ao recipiente e, caso aplicável, ao respetivo modo de fecho, bem como, por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento irá ser utilizado ou administrado e que devem ser fornecidos junto com o medicamento.

Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea c) do n.º 3 do artigo 8.º:

— no que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respetiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,

— no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial da Saúde ou, caso não exista, a denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes,

— no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Diretiva 78/25/CEE do Conselho, de 12 de dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração ([10]) e/ou na Diretiva 94/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de junho de 1994, relativa aos corantes para utilização nos géneros alimentícios ([11]).

Por forma a especificar a «composição quantitativa» da(s) substância(s) ativa(s) do produto acabado, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de atividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume, de cada substância ativa.

As substâncias ativas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser designadas quantitativamente pela sua massa total e, se necessário ou relevante, da massa da fração ativa ou das frações da molécula.

([10]) JO L 11 de 14.1.1978, p. 18.
([11]) JO L 237 de 10.9.1994, p. 13.

No caso dos medicamentos que contenham uma substância ativa que é objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado em qualquer Estado-Membro pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância ativa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fração ativa ou das frações da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos autorizados subsequentemente nos Estados-Membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância ativa.

Devem ser especificadas - ser as unidades de atividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas em termos moleculares. Caso a Organização Mundial da Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de atividade biológica, deverá utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de atividade biológica deve ser expressa por forma a que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a atividade da substância, utilizando, se aplicável, as unidades da Farmacopeia Europeia.

3.2.2.2. Desenvolvimento farmacêutico

Este capítulo deve ser dedicado à informação sobre os estudos de desenvolvimento efetuados para determinar se a apresentação, a formulação, o processo de fabrico, o sistema de fecho do recipiente, as propriedades microbiológicas e as instruções de uso são adequados para a utilização a que se destinam, especificada no dossier de pedido de autorização de introdução no mercado.

Os estudos descritos neste capítulo são diferentes dos ensaios de controlo de rotina efetuados de acordo com as especificações. Os parâmetros críticos da formulação e as características do processo que possam influenciar a reprodutibilidade dos lotes, o desempenho e a qualidade do medicamento devem ser identificados e descritos. Outros dados de apoio, quando adequados, devem ser referenciados nos capítulos correspondentes do módulo 4 (relatórios dos estudos não clínicos) e no módulo 5 (relatórios dos estudos clínicos) do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado.

a) A compatibilidade da substância ativa com os excipientes, bem como, as características físico-químicas mais importantes da substância ativa que possam influenciar o desempenho do produto acabado ou a compatibilidade das diferentes substâncias ativas entre si, no caso de produtos em associação, devem ser documentadas.

b) A escolha dos excipientes, nomeadamente em relação às suas funções e concentração respetivas, deve ser documentada.

c) Deve ser fornecida uma descrição do desenvolvimento do produto acabado, tendo em consideração o modo e via de administração e a utilização propostos.

d) Deve ser justificada qualquer eventual sobrecarga no fabrico da(s) formulação(ões).

e) No que respeita às propriedades físico-químicas e biológicas, qualquer parâmetro relevante para o desempenho do produto acabado deve ser abordado e documentado.

f) Devem ser indicadas a seleção e otimização do processo de fabrico, bem como, as diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizados para produzir lotes clínicos críticos e o processo utilizado para o fabrico do produto acabado proposto.

g) A adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizado para armazenamento, transporte e utilização do produto acabado deve ser documentada. Uma possível interação entre medicamento e recipiente pode ter de ser considerada.

h) As propriedades microbiológicas da forma farmacêutica em relação a produtos não estéreis e estéreis devem estar em conformidade com a Farmacopeia Europeia e documentados tal como aí prescrito.

i) De forma a fornecer informações de apoio adequadas para a etiquetagem, a compatibilidade do produto acabado com o(s) diluente(s) de reconstituição ou os dispositivos de dose deve ser documentada.

3.2.2.3. Processo de fabrico do produto acabado

a) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea d) do n.º 3 do artigo 8.º, deve ser redigida por forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

— a menção das diversas fases de fabrico, incluindo o processo de controlo e os critérios de aceitação correspondentes, por forma a que se possa apreciar se os processos empregues na obtenção da forma farmacêutica são suscetíveis de provocar uma alteração adversa dos componentes,

— no caso de fabrico contínuo, todas as informações detalhadas sobre as medidas tomadas para garantir a homogeneidade do produto acabado,

— estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou tal se afigure crítico para o produto,

— no que respeita aos medicamentos estéreis, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados,

— a composição detalhada da fórmula de fabrico.

Deve indicar-se o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios.

b) Devem ser incluídas informações relativas aos ensaios de controlo de medicamentos que possam eventualmente efetuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a regularidade do processo de produção.

Estes ensaios são indispensáveis para a verificação da conformidade do medicamento com a respetiva fórmula caso o requerente proponha, a título excecional, um método analítico para o ensaio do produto acabado que não inclua o doseamento de todas as substâncias ativas (ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias ativas).

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de ensaios de controlo em processo, nomeadamente caso o medicamento seja essencialmente definido pelo respetivo método de preparação.

c) Devem ser apresentados a descrição, a documentação e os resultados dos estudos de validação para os passos ou doseamentos críticos utilizados no processo de fabrico.

3.2.2.4. Controlo dos excipientes

a) Todas as substâncias necessárias para fabricar o(s) excipiente(s) devem ser indicadas, identificando em que fase do processo cada substância é utilizada. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações que demonstram que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

Os corantes, em todos os casos, devem satisfazer os requisitos das Diretivas 78/25/CEE e/ou 94/36/CE. Além disso, os corantes devem respeitar os critérios de pureza estabelecidos na Diretiva 95/45/CE, com a última redação que lhe foi dada.

b) Para cada excipiente, as especificações e as suas justificações devem ser detalhadas. Os procedimentos analíticos devem ser descritos e devidamente validados.

c) Deve ser dada atenção específica aos excipientes de origem humana ou animal.

No que respeita às medidas específicas relativas à prevenção da transmissão das encefalopatias espongiformes animais, o requerente deve demonstrar também para os excipientes que o medicamento é fabricado de acordo com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão no *Jornal Oficial da União Europeia*.

A demonstração da conformidade com a referida norma orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis da Farmacopeia Europeia, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem essa conformidade.

d) Excipientes novos:

Para excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento ou através de um nova via de administração, os dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências cruzadas a dados de segurança que os apoiem, não clínicos e clínicos, devem ser fornecidos de acordo com a substância ativa no formato previamente descrito.

Deve ser apresentado um documento contendo as informações químicas, farmacêuticas e biológicas em pormenor. Estas informações devem ser formatadas na mesma ordem que a do capítulo dedicado à(s) substância(s) ativa(s) incluídas no módulo 3.

As informações sobre o(s) novo(s) excipiente(s) podem ser apresentadas num documento único que respeite o formado descrito nos anteriores parágrafos. Quando o requerente não seja o fabricante do novo excipiente, o referido documento único deve ser posto à disposição do requerente para ser apresentado à autoridade competente.

As informações adicionais sobre os estudos de toxicidade com o novo excipiente devem ser fornecidas no módulo 4 do dossier.

Os estudos clínicos devem ser fornecidos no módulo 5.

3.2.2.5. Controlo do produto acabado

Para efeitos de controlo do produto acabado, entende-se por lote do medicamento o conjunto de todas as unidades de uma dada forma farmacêutica preparadas a partir de uma mesma quantidade inicial de substância e submetidas à mesma série de operações de fabrico e/ou esterilização ou, caso se trate de um processo de produção contínua, o conjunto das unidades fabricadas num dado período de tempo.

Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância ativa no produto acabado não deve exceder ± 5 % aquando do fabrico.

Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre as especificações, (de libertação e de prazo de validade) justificação para a sua escolha, os métodos de análise e a sua validação.

3.2.2.6. Preparações ou substâncias de referência

As preparações e substâncias de referência utilizados para os ensaios do produto acabado devem ser identificadas e descritas em pormenor se não tiverem sido anteriormente fornecidos na secção relativa à substância ativa.

3.2.2.7. Recipiente e sistema de fecho do produto acabado

Deve ser fornecida uma descrição do recipiente e do(s) sistema(s) de fecho, incluindo a identidade de cada material de acondicionamento primário e as suas especificações, que devem incluir a descrição e identificação. Os métodos não incluídos nas farmacopeias (com validação) serão incluídos quando adequado.

No caso do material de embalagem exterior não funcional deve ser fornecida apenas uma breve descrição. No caso do material de embalagem exterior funcional, deve ser fornecida informação suplementar.

3.2.2.8. Estabilidade do produto acabado

a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efetuados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos.

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação desses procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado; no caso das vacinas, devem ser fornecidas informações, quando adequado, sobre a estabilidade cumulativa.

c) O protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade devem ser fornecidos.

4. MÓDULO 4: RELATÓRIOS NÃO CLÍNICOS

4.1. **Formato e apresentação**

O esboço geral do módulo 4 é o seguinte:

— Índice
— Relatório dos estudos
  — *Farmacologia*
    — Farmacodinâmica primária
    — Farmacodinâmica secundária
    — Farmacologia de segurança
    — Interações farmacodinâmicas
  — *Farmacocinética*
    — Relatórios sobre métodos analíticos e validação
    — Absorção
    — Distribuição
    — Metabolismo
    — Excreção
    — Interações farmacocinéticas (não clínicas)
    — Outros estudos farmacocinéticos
  — *Toxicologia*
    — Toxicidade por dose única
    — Toxicidade por dose repetida
    — Genotoxicidade
      — *In vitro*
      — *In vivo* (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte)
    — Carcinogenicidade
      — Estudos a longo prazo
      — Estudos a curto ou médio prazo
      — Outros estudos
    — Toxicidade para a função reprodutora e para o desenvolvimento
      — Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial
      — Desenvolvimento embrionário e fetal
      — Desenvolvimento pré-natal e pós-natal
      — Estudos em que a descendência (animais juvenis) é tratada com determinadas doses e/ou posteriormente avaliada
    — Tolerância local
  — *Outros estudos de toxicidade*
    — Antigenicidade
    — Imunotoxicidade
    — Estudos do mecanismo de ação
    — Dependência
    — Metabolitos
    — Impurezas
    — Outros
    — Referências bibliográficas

4.2. **Conteúdo: princípios e requisitos básicos**

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

(1) Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar:

a) a toxicidade potencial do produto, bem como, quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no homem; estes devem ser avaliados em função do estado patológico em questão;

b) as propriedades farmacológicas do produto, em termos quantitativos e qualitativos, para a utilização prevista no homem. Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem utilizar-se métodos matemáticos e estatísticos na conceção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados.

Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico e toxicológico do produto.

(2) No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os requisitos do presente módulo poderão ter de sofrer adaptações no que respeita a produtos específicos; por conseguinte, o requerente deverá fundamentar o programa de ensaios efetuado.

Ao definir um programa de ensaios, deverá atender-se ao que se segue:

todos os ensaios que requeiram a administração repetida do produto devem ser concebidos por forma a atender à eventual indução de, ou interferência, com anticorpos;

deve ponderar-se o exame da função reprodutora, da toxicidade embrionária/fetal e perinatal e do potencial mutagénico e carcinogénico. Caso sejam incriminados componentes que não constituam substâncias ativas, este estudo pode ser substituído pela validação da sua supressão.

(3) Deve investigar-se a toxicologia e a farmacocinética de um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico.

(4) Caso seja possível a degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

4.2.1. *Farmacologia*

O estudo de farmacologia deve seguir duas abordagens distintas.

— Em primeiro lugar, devem investigar-se e descrever-se adequadamente as ações relacionadas com a utilização terapêutica prevista. Quando possível, serão utilizados ensaios reconhecidos e validados, quer *in vivo*, quer *in vitro*. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais novas por forma a que possam ser reproduzidas. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos, através do recurso a, por exemplo, curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc. Sempre que possível serão feitas comparações com os dados relativos a substâncias com uma ação terapêutica semelhante.

— Em segundo lugar, o requerente deve investigar os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância sobre as funções fisiológicas. Estas investigações devem ser realizadas na gama de exposição terapêutica prevista e além dela. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais, exceto caso se trate de processos normalizados, por forma a que possam ser reproduzidas, devendo o investigador comprovar a sua validade. Deve ser investigada qualquer suspeita de alteração das reações resultantes da administração repetida da substância.

No que respeita à interação farmacodinâmica do medicamento, os ensaios de associações de substâncias ativas podem efetuar-se com base, quer em premissas farmacológicas, quer em indicações de efeitos terapêuticos. No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve revelar as interações suscetíveis de contribuir para o valor terapêutico da associação. No segundo caso, em que se pretende uma justificação científica para a associação através de experimentação terapêutica, a investigação deve determinar se é ou não possível comprovar no animal os efeitos previstos da associação, devendo ser no mínimo investigada a importância dos efeitos colaterais.

4.2.2. *Farmacocinética*

A farmacocinética estuda a evolução da substância ativa e dos seus metabolitos no organismo, e abrange a absorção, a distribuição, o metabolismo (biotransformação) e a excreção dessa substância.

O estudo destas diferentes fases pode ser efetuado sobretudo por meio de métodos físicos, químicos ou possivelmente biológicos, e pela observação da atividade farmacodinâmica da própria substância.

A informação sobre a distribuição e eliminação pode ser necessária em todos os casos que tais dados sejam indispensáveis para a determinação da dose no homem e no que respeita a substâncias quimioterapêuticas (antibióticos, etc.) e a substâncias cujo emprego dependa dos seus efeitos não farmacodinâmicos (por exemplo, vários meios de diagnóstico, etc.).

Podem ser realizados estudos *in vitro* com a vantagem de se utilizar substâncias de origem humana para comparação com substâncias de origem animal (ou seja, aglutinação de proteínas, metabolismo, interação entre medicamentos).

Afigura-se necessária a investigação farmacocinética de todas as substâncias farmacologicamente ativas. No que respeita às associações de novas de substâncias conhecidas e já investigadas, em conformidade com o disposto na presente Diretiva, podem não ser solicitados estudos farmacocinéticos, caso os ensaios de toxicidade e a experimentação terapêutica justifiquem a sua omissão.

O programa farmacocinético deverá ser concebido para permitir a comparação e a extrapolação entre os animais e o ser humano.

4.2.3. *Toxicologia*

a) Toxicidade por dose única

Um ensaio de toxicidade por dose única é um estudo qualitativo e quantitativo dos efeitos tóxicos eventualmente resultantes da administração única da ou das substâncias ativas presentes num medicamento, nas proporções e no estado físico-químico em que estão presentes no mesmo.

O ensaio de toxicidade por dose única deve ser realizado de acordo com as normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência.

b) Toxicidade por dose repetida

Os ensaios de toxicidade por dose repetida destinam-se a revelar quaisquer alterações fisiológicas e/ou anatomopatológicas induzidas pela administração repetida da substância ativa ou da associação de substâncias ativas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

Em temos gerais, considera-se desejável a execução de dois ensaios: um a curto prazo, com uma duração de duas a quatro semanas, e outro a longo prazo. A duração deste último deve depender das condições da sua utilização clínica. O seu objetivo é descrever os potenciais efeitos adversos a que se deve prestar atenção nos estudos clínicos. A duração está definida nas normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência.

c) Genotoxicidade

O estudo do potencial mutagénico e clastogénico destina-se a revelar as alterações que uma substância pode causar no material genético dos indivíduos ou das células. As substâncias mutagénicas podem ser perigosas para a saúde, uma vez que a exposição a estas substâncias comporta o risco de mutação germinal, incluindo a possibilidade de disfunções hereditárias, e o risco de mutações somáticas, incluindo as que podem causar cancro. Este estudo é obrigatório para todas as substâncias novas.

d) Carcinogenicidade

São geralmente requeridos ensaios de deteção de efeitos carcinogénicos:

1. Estes estudos devem ser realizados para quaisquer medicamentos suscetíveis de serem administrados regularmente durante um período prolongado de vida dos doentes, quer de forma contínua, quer repetidamente de forma intermitente.

2. Estes estudos são recomendados para certos medicamentos cujo potencial carcinogénico suscite preocupação, por analogia, por exemplo, a um medicamento do mesmo grupo ou de estrutura semelhante, ou devido a provas provenientes de outros estudos de toxicidade por dose repetida.

3. Não são necessários estudos com compostos cuja genotoxicidade seja inequívoca, pois presume-se que são carcinogéneos inter-espécies que implicam um risco para os seres humanos. Se um medicamento deste tipo se destinar a administração permanente aos seres humanos, pode ser necessário um estudo crónico para detetar efeitos tumorigénicos precoces.

e) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Quaisquer perturbações da função reprodutora masculina ou feminina, bem como os efeitos nocivos na descendência devem ser investigados através de ensaios adequados.

Estes ensaios compreendem estudos do efeito sobre a função reprodutora adulta masculina ou feminina, estudos dos efeitos tóxicos e teratogénicos em todas as fases de desenvolvimento, desde a conceção à maturidade sexual, bem como, estudos dos efeitos latentes quando o medicamento em investigação é administrado às fêmeas durante a gravidez.

A omissão destes ensaios deve ser adequadamente justificada.

Dependendo da utilização indicada do medicamento, podem ser necessários estudos suplementares que abordem o desenvolvimento da descendência aquando da administração do medicamento.

Os ensaios de toxicidade embrionária e fetal devem normalmente efetuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais não deve ser roedora. Os estudos perinatais e pós-natais devem efetuar-se em pelo menos uma espécie. Caso o metabolismo de um dado medicamento numa espécie particular seja análogo ao do homem, afigura-se desejável a inclusão desta espécie. É igualmente desejável que uma das espécies seja a utilizada nos estudos de toxicidade por dose repetida.

Ao determinar a conceção do estudo deve atender-se ao estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido.

f) Tolerância local

Os estudos de tolerância local destinam-se a determinar a tolerância a medicamentos (quer substâncias ativas quer excipientes) em locais do corpo que poderão vir a entrar em contacto com o medicamento em consequência da sua administração na prática clínica. A estratégia de ensaio deve ser de molde a que se possa diferenciar entre efeitos mecânicos da administração ou ações meramente físico-químicas do medicamento e efeitos tóxicos ou farmacodinâmicos.

Os ensaios de tolerância local devem ser realizados com a preparação que está a ser desenvolvida para uso humano, utilizando o veículo e/ou os excipientes no tratamento do(s) grupo(s) de controlo. Os controlos positivos ou as substâncias de referência serão incluídos quando necessário.

A conceção dos ensaios de tolerância local (escolha de espécies, duração, frequência, modo de administração, doses) dependerá do problema a ser investigado e das condições de administração propostas para utilização clínica. Deve ser realizada a reversibilidade das lesões locais quando relevante.

Os estudos com animais podem ser substituídos por ensaios *in vitro* desde que os resultados dos ensaios sejam de qualidade e utilidade comparáveis, para efeitos de avaliação da segurança.

No caso de substâncias químicas a aplicar na pele (por exemplo, dérmicas, retais, vaginais), o potencial de sensibilização deve ser avaliado, pelo menos, por um dos métodos de ensaio atualmente disponíveis (o ensaio com cobaias ou o ensaio de gânglio linfático local).

## 5. MÓDULO 5: RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

### 5.1. **Formato e apresentação**

O esboço geral do módulo 5 é o seguinte:

- Índice dos relatórios de estudos clínicos
- Lista de todos os estudos clínicos em forma de tabela
- Relatórios de estudos clínicos
  - *Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos*
    - Relatórios de estudos de biodisponibilidade
    - Relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência
    - Relatórios de estudos de correlação *in vitro - in vivo*
    - Relatórios de estudos de métodos bioanalíticos e analíticos

— *Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana*

— Relatórios de estudos sobre a ligação às proteínas plasmáticas

— Relatórios de estudos sobre o metabolismo hepático e a interação

— Relatórios de estudos que utilizam outros substâncias biológicas de origem humana.

— *Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano*

— Relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em indivíduos saudáveis

— Relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em doentes

— Relatórios de estudos farmacocinéticos de fator intrínseco

— Relatórios de estudos farmacocinéticos de fator extrínseco

— Relatórios de estudos farmacocinéticos na população

— *Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano*

— Relatórios de estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos / farmacodinâmicos em indivíduos saudáveis

— Relatórios de estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos / farmacodinâmicos em doentes

— *Relatórios de estudos de eficácia e segurança*

— Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida

— Relatórios de estudos clínicos não controlados

— Relatórios de análises de dados provenientes de mais do que um estudo, incluindo quaisquer análises integradas, meta-análises e análises de ligação.

— Outros relatórios de estudos

— *Relatórios de experiência pós-comercialização*

— Referências bibliográficas

5.2. **Conteúdo: princípios e requisitos básicos**

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

a) Os elementos de ordem clínica a apresentar por força da alínea i) do n.º 3 do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º devem permitir a elaboração de um parecer cientificamente válido e suficientemente fundamentado sobre se o medicamento satisfaz os critérios que regem a concessão da autorização de introdução no mercado. Por conseguinte, o facto de deverem ser notificados os resultados de todos os ensaios clínicos, favoráveis ou desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

b) Os ensaios clínicos devem ser sempre precedidos de ensaios farmacológicos e toxicológicos adequados efetuados no animal em conformidade com os requisitos do módulo 4 do presente anexo. O investigador deve tomar conhecimento das conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos, devendo portanto o requerente colocar à sua disposição pelo menos a brochura do investigador, que inclui toda a informação relevante conhecida antes do início do ensaio clínico e abrange os dados químicos, farmacêuticos e biológicos e os dados toxicológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos no animal, bem como, os resultados de ensaios clínicos prévios, sendo os dados adequados para que se justifique a natureza, ordem de grandeza e duração do ensaio proposto; devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais. No que respeita às substâncias de origem humana ou animal, deve recorrer-se a todos os meios disponíveis para assegurar a não transmissão de agentes infecciosos antes do início do ensaio.

c) Os titulares das autorizações de introdução no mercado devem tomar as medidas necessárias para que os documentos essenciais relativos aos ensaios clínicos (incluindo os formulários de notificação de casos), à exceção dos processos médicos dos doentes, sejam conservados pelos proprietários dos dados:

— durante, pelo menos, 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio,

— ou, pelo menos, 2 anos após a concessão da última autorização de introdução na Comunidade Europeia e até não haver pendente nem previsto qualquer pedido de introdução no mercado na Comunidade Europeia,

— ou, pelo menos, 2 anos após a interrupção formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental.

Os processos médicos dos doentes devem ser conservados em conformidade com a legislação aplicável e de acordo com o período de tempo máximo permitido pelo hospital, instituição ou consultório particular.

No entanto, os documentos podem ser conservados durante mais tempo se os requisitos regulamentares aplicáveis o exigirem ou por acordo com o patrocinador. Cabe ao patrocinador informar o hospital, a instituição ou o consultório de quando os documentos deixam de ser necessários.

O patrocinador ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o medicamento é autorizado. Estes dados devem abranger: o protocolo do ensaio, incluindo a fundamentação, os objetivos e a conceção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental, o medicamento de referência e/ou o placebo utilizados; os processos operativos normalizados; todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos; a brochura do investigador; os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio; o relatório final; o(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis. O patrocinador ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante cinco anos após o medicamento ter sido cancelado.

Além dos ensaios realizados no território da Comunidade Europeia, o titular da autorização de introdução no mercado tomará as medidas adicionais necessárias para arquivar a documentação em conformidade com o disposto na Diretiva 2001/20/CE e aplicar as orientações pormenorizadas.

Deve ser documentada qualquer mudança de propriedade dos dados.

Todos os dados e documentos devem ser postos à disposição das autoridades competentes se estas os exigirem.

d) As informações relativas a cada ensaio clínico devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam um julgamento objetivo relativamente:

   — ao protocolo, incluindo a fundamentação, os objetivos e a conceção estatística e metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental utilizado

   — ao(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis

   — à lista do(s) investigador(es), devendo cada investigador indicar o respetivo nome, morada, funções, qualificações e atividades clínicas e especificar o local em que o ensaio se desenrolou; cada investigador deve coligir separadamente a informação relativa a cada doente, incluindo os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio

   — ao relatório final assinado pelo investigador e, para os ensaios multicêntricos, por todos os investigadores ou pelo investigador coordenador (principal).

e) As informações acima referidas relativas aos ensaios clínicos devem ser enviadas às autoridades competentes. Contudo, mediante acordo destas, o requerente poderá omitir parte desta informação. Mediante pedido, a documentação integral deve ser imediatamente colocada à disposição das autoridades competentes.

   Nas suas conclusões sobre os dados experimentais, o investigador deve emitir um parecer quanto à segurança do medicamento em condições normais de utilização, à sua tolerância e à sua eficácia e incluir todas as informações úteis relativas às indicações e contraindicações, à posologia e à duração média do tratamento, bem como, a quaisquer precauções especiais a tomar durante o tratamento e aos sintomas clínicos da sobre dosagem. Ao notificar os resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respetivas conclusões, um parecer sobre a segurança e eficácia do medicamento experimental em nome de todos os centros.

f) No que respeita a cada ensaio, devem ser resumidas informações clínicas que especifiquem:

   1) o número e o sexo dos indivíduos tratados;

   2) a seleção e a repartição etária dos grupos de doentes examinados e dos ensaios comparativos;

   3) o número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respetivos motivos;

   4) caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicar se o grupo de controlo:

      — não recebeu tratamento

      — recebeu um placebo

— recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos

— recebeu um outro tratamento sem medicamentos

5) a frequência das reações adversas observadas;

6) informações relativas a doentes que possam apresentar um risco acrescido (por exemplo, idosos, crianças, mulheres grávidas ou com menstruação) ou cujo estado fisiológico ou patológico careça de especial atenção;

7) parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados em termos desses parâmetros;

8) uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da conceção dos ensaios e dos fatores variáveis em questão.

g) Além disso, o investigador deve indicar sempre as suas observações no tocante a:

1) quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;

2) quaisquer interações observadas com outros medicamentos administrados concomitantemente;

3) critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio;

4) quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.

h) As informações relativas a qualquer nova associação de medicamentos devem ser idênticas às requeridas para os medicamentos novos e comprovar a segurança e eficácia da associação.

i) Deve justificar-se a omissão total ou parcial de dados. Caso se verifiquem resultados imprevistos no decurso dos ensaios, devem efetuar-se e analisar-se novos ensaios toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos.

j) Caso o medicamento se destine a ser administrado a longo prazo, devem ser dadas informações relativas a qualquer eventual alteração da ação farmacológica na sequência de administrações repetidas, devendo ser igualmente estabelecida a posologia para uma administração a longo prazo.

5.2.1. *Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos*

Devem ser fornecidos relatórios de estudos de biodisponibilidade, relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência, relatórios sobre estudos de correlação *in vitro* e *in vivo*, bem como, os métodos biológicos e analíticos.

A avaliação da biodisponibilidade deve também efetuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos, como referido na alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º.

5.2.2. *Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana*

Para efeitos do presente anexo, entende-se por substâncias biológicas de origem humana quaisquer proteínas, células, tecidos e substâncias afins de origem humana que são utilizados *in vitro* ou *ex vivo* para avaliar as propriedades farmacocinéticas das substâncias medicamentosas.

A este respeito, devem ser fornecidos relatórios de estudos sobre a ligação às proteínas plasmáticas, de estudos sobre o metabolismo hepático e a interação de substâncias ativas e relatórios de estudos utilizando outros substâncias biológicas de origem humana.

5.2.3. *Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano*

a) Serão descritas as seguintes características farmacocinéticas:

— absorção (velocidade e grau),

— distribuição,

— metabolismo,

— excreção.

Devem ser descritas as características clinicamente significativas, nomeadamente as implicações dos dados cinéticos na posologia, especialmente nos doentes de risco, e as diferenças entre o homem e as espécies animais utilizadas nos estudos pré-clínicos.

Além dos estudos farmacocinéticos normalizados de amostras múltiplas, as análises de farmacocinética populacional com base em amostras dispersas feitas durante os estudos clínicos também podem servir para abordar as questões relativas à contribuição de fatores intrínsecos e extrínsecos para a variabilidade da relação entre a dose e a reação farmacocinética. Devem ser fornecidos relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em indivíduos saudáveis e em doentes, relatórios de estudos farmacocinéticos para avaliar os efeitos de fatores intrínsecos e extrínsecos e relatórios de estudos farmacocinéticos na população.

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efetuados por forma a demonstrar eventuais modificações da ação farmacológica.

As interações farmacocinéticas entre a substância ativa e outros medicamentos ou substâncias devem ser investigadas.

5.2.4. *Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano*

a) Deve ser demonstrada a ação farmacodinâmica correlacionada com a eficácia, incluindo:

— a relação dose-efeito e a respetiva evolução no tempo,

— a justificação da dose e das condições de administração,

— se possível, o modo de ação.

Deve ser descrita a ação farmacodinâmica não relacionada com a eficácia.

A demonstração de efeitos farmacodinâmicos no homem, por si só, não basta para justificar conclusões relativas a um dado efeito terapêutico potencial.

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efetuados por forma a demonstrar eventuais modificações da ação farmacológica.

As interações farmacodinâmicas entre a substância ativa e outros medicamentos e substâncias devem ser investigadas.

5.2.5. *Relatórios de estudos de eficácia e segurança*

5.2.5.1. Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida

Os ensaios clínicos devem, em geral, assumir a forma de «ensaios clínicos controlados» se possível, aleatórios e, conforme adequado, em relação a um placebo e em relação a um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado; qualquer outra modalidade deve ser justificada. O tratamento atribuído ao grupo controlado varia consoante os casos e depende igualmente de questões deontológicas e do domínio terapêutico; assim, em certos casos, pode ser mais adequado comparar a eficácia de um medicamento novo com a de um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado e não com a de um placebo.

(1) Na medida do possível e em especial nos ensaios em que o efeito do medicamento não possa ser objetivamente medido, devem adotar-se medidas de prevenção de erros, como a aleatorização e os ensaios cegos.

(2) O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a utilizar, do número de doentes e dos motivos para sua inclusão (incluindo cálculos do valor estatístico de ensaio), do grau de significância a utilizar e uma descrição da unidade de calculo estatístico. Devem ser documentadas as medidas adotadas para evitar os erros, nomeadamente métodos de aleatorização. A inclusão de um grande número de indivíduos num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a ausência de um ensaio adequado.

Os dados relativos à segurança devem ser analisados à luz das normas orientadoras publicadas pela Comissão, dando particular atenção a acontecimentos resultantes de uma alteração da dose ou da necessidade de medicação concomitante, a acontecimentos adversos graves, a acontecimentos que tenham causado a exclusão do ensaio e a mortes. Os doentes ou grupos de doentes em risco acrescido devem ser identificados, e deve ser dada especial atenção a doentes potencialmente vulneráveis que possam estar presentes em número reduzido, por exemplo, crianças, grávidas, idosos frágeis, pessoas com deficiências evidentes de metabolismo ou de excreção, etc. Deve ser descrita a implicação da avaliação da segurança para as possíveis utilizações do medicamento.

5.2.5.2. Relatórios de estudos clínicos não controlados, relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo e outros relatórios de estudos clínicos

Devem ser fornecidos os relatórios acima referidos.

5.2.6. *Relatórios de experiência pós-comercialização*

Caso o medicamento esteja já autorizado em países terceiros, devem ser apresentadas informações relativamente às reações adversas do medicamento em questão, bem como, aos medicamentos com a(s) mesma(s) substância(s) ativa(s), indicando se possível a sua incidência.

5.2.7. *Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes*

Quando submetidos de acordo com a norma orientadora correspondente publicada pela Agência, os formulários de notificação de casos e os registos com os dados individuais dos doentes devem ser apresentados pela mesma ordem que os relatórios de estudos clínicos e indexados por estudo.

PARTE II

## DOSSIERS E REQUISITOS ESPECÍFICOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alguns medicamentos apresentam características específicas tais, que todos os requisitos do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado, conforme o disposto na Parte I do presente anexo, devem ser adaptados. Para ter em conta estas situações especiais, os requerentes devem adaptar em conformidade a apresentação do dossier.

1. USO TERAPÊUTICO BEM ESTABELECIDO

Para medicamentos cuja(s) substância(s) ativa(s) tenha(m) um «uso terapêutico bem estabelecido», como referido na subalínea (ii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º, e apresenta(m) uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

O requerente deve apresentar os módulos 1, 2 e 3 de acordo com a Parte I do presente anexo.

Para os módulos 4 e 5, uma bibliografia científica detalhada abordará características não clínicas e clínicas.

Aplicam-se as seguintes regras específicas de forma a demonstrar o uso terapêutico bem estabelecido:

a) Os fatores a que há que atender a fim de estabelecer o uso terapêutico bem estabelecido dos componentes dos medicamentos são:

— o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada,

— os aspetos quantitativos da utilização da substância,

— o grau de interesse científico na utilização da substância (refletido na literatura científica publicada) e

— a coerência das avaliações científicas.

Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer o uso bem estabelecido de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento do uso bem estabelecido de um componente de um medicamento não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na Comunidade.

b) A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspetos da avaliação da eficácia e/ou da segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada. No que respeita às disposições relativas ao «uso terapêutico bem estabelecido», é particularmente necessário esclarecer que «a referência bibliográfica» a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento, se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança e/ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

d) As sínteses não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado análogo ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

e) A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar um ênfase especial a esta questão.

2. MEDICAMENTOS ESSENCIALMENTE SIMILARES

a) Os pedidos fundamentados na subalínea (i) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º (medicamentos essencialmente similares) devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da Parte I do presente anexo, desde que o requerente tenha obtido o consentimento do titular da autorização original de introdução no mercado para se referir ao conteúdo dos módulos 4 e 5.

b) Os pedidos fundamentados na subalínea (iii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º (medicamentos essencialmente similares, ou seja, genéricos) devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da Parte I do presente anexo e os dados que demonstrem biodisponibilidade e bioequivalência com o medicamento original desde que este não seja um medicamento biológico (ver ponto 4 da Parte II «Medicamentos biológicos similares»).

No que respeita a estes medicamentos, os resumos ou as sínteses não clínicos e clínicos focarão em particular os seguintes elementos:

— os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;

— um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) ativa(s), bem como nos lotes do produto acabado (e, quando aplicável, dos produtos de degradação que surgem durante o armazenamento), tal como proposta(s) para utilização no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas;

— uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados de acordo com a norma orientadora relativa ao «Estudo da biodisponibilidade e da bioequivalência»;

— uma atualização da literatura publicada referente à substância e à aplicação presente. Pode ser aceite a referência para este efeito a artigos publicados em revistas especializadas;

— todas as características evocadas no resumo das características do medicamento que não sejam conhecidas ou não se possam deduzir a partir das propriedades do medicamento e/ou do seu grupo terapêutico devem ser discutidas nos resumo ou nas sínteses não clínicos e clínicos e consubstanciadas por literatura publicada e/ou estudos suplementares;

— se aplicável, quando este evoque uma semelhança essencial, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar as provas da equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada.

3. DADOS SUPLEMENTARES NECESSÁRIOS EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

Caso a substância ativa de um medicamento essencialmente similar contenha o mesmo grupo terapêutico que o medicamento autorizado original, associada a um sal/éster ou complexo/derivado diferente, deve ser demonstrado que não existe qualquer alteração na farmacocinética deste grupo, na farmacodinâmica e/ou na toxicidade que possa afetar o perfil de segurança/eficácia. Se não for esse o caso, esta associação será considerada como a nova substância ativa.

Se o medicamento se destinar a uma outra utilização, for apresentado com uma forma farmacêutica distinta ou se destinar a ser administrado por modos diferentes, em doses diferentes ou tenha uma posologia diferente, devem ser fornecidos os resultados de ensaios toxicológicos e farmacêuticos e/ou ensaios clínicos adequados.

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SIMILARES

As disposições da subalínea (iii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º podem não ser suficientes no caso dos medicamentos biológicos. Se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico.

Caso um medicamento biológico, tal como definido no ponto 3.2 da Parte I do presente anexo, que diga respeito a um medicamento original ao qual foi concedido uma autorização de introdução no mercado na Comunidade, seja objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado por um requerente independente depois de terminado o período de proteção de dados, deve ser aplicada a abordagem que se segue.

— A informação a fornecer não se deve limitar aos módulos 1, 2 e 3 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), acompanhada por dados de bioequivalência e de biodisponibilidade. Assim, o tipo e a quantidade de dados suplementares (ou seja, dados toxicológicos e outros dados não clínicos e clínicos apropriados) serão determinados caso a caso.

— Devido à diversidade dos medicamentos biológicos, a necessidade de estudos identificados previstos nos módulos 4 e 5 será decidida pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada medicamento individualmente.

Os princípios gerais a aplicar são abordados nas normas orientadoras publicadas pela Agência, tendo em conta as características do medicamento biológico em questão. Caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento que se evoca como similar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

5. ASSOCIAÇÃO FIXA DE MEDICAMENTOS

Os pedidos fundamentados na alínea b) do n.º 1 do artigo 10.º dizem respeito a novos medicamentos composto de, pelo menos, duas substâncias ativas que não tenham sido anteriormente autorizados como associação fixa.

Para estes pedidos, deve ser fornecido um dossier completo (módulos 1 a 5) para a associação fixa. Se aplicável, devem ser fornecidas as informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes adventícios.

6. DOCUMENTAÇÃO PARA PEDIDOS EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Quando, como disposto no artigo 22.º, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização, em virtude de:

— o medicamento em questão estar indicado em situações tão raras que se não pode esperar que o requerente forneça dados completos, ou

— não ser possível apresentar informações completas no atual estado dos conhecimentos científicos, ou

— a recolha de tal informação não se coadunar com os princípios geralmente aceites de deontologia médica,

poderá ser concedida uma autorização de introdução no mercado caso se verifiquem determinadas condições específicas.

Essas condições podem incluir o seguinte:

— o requerente deve proceder, no prazo especificado pelas autoridades competentes, a um programa de estudos bem determinado, cujos resultados irão estar na base de uma reavaliação da relação benefício-risco,

— o medicamento em questão deve ser de receita obrigatória e só pode ser administrado em certos casos sob controlo médico estrito, possivelmente num hospital ou, no que respeita a um medicamento radiofarmacêutico, por uma pessoa autorizada,

— o folheto informativo e quaisquer outras informações médicas chamarão a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem ainda inadequadas em certos aspetos específicos.

7. PEDIDOS MISTOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os dossiers de pedidos de autorização de introdução no mercado em que os módulos 4 e/ou 5 consistem de uma associação de relatórios de estudos limitados não clínicos e/ou clínicos realizados pelo requerente e de referências bibliográficas. Todos os outros módulos devem estar em conformidade com a estrutura descrita na Parte I do presente anexo. A autoridade competente aceitará caso a caso o formato proposto que o requerente apresentar.

PARTE III

**MEDICAMENTOS ESPECIAIS**

A presente parte estabelece os requisitos específicos relacionados com a natureza de determinados medicamentos.

1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. **Medicamentos derivados do plasma**

No que respeita a medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos e em derrogação das disposições do módulo 3, o dossier mencionado em «Informações relacionadas com os substâncias de base e as matérias--primas», indicando os requisitos relativos aos substâncias de base feitos de sangue/plasma humanos, pode ser substituído por um dossier principal do plasma certificado de acordo com a presente parte.

a) Princípios

Para efeitos do presente anexo:

— O dossier matéria-prima do plasmática constitui uma documentação individual, separada do dossier de pedido de introdução no mercado, que fornece todas as informações relevantes e detalhadas sobre as características do plasma humano integral utilizado como substância de base e/ou matéria-prima para o fabrico das subfrações ou frações intermediárias, dos componentes do excipiente e das substância(s) ativa(s) que fazem parte dos medicamentos ou dispositivos médicos referidos na Diretiva 2000/70/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de novembro de 2000, que altera a Diretiva 93/42/CEE do Conselho em relação aos dispositivos que integram derivados estáveis do sangue ou do plasma humanos ([12]).

— Todos os centros ou instalações de fracionamento/tratamento do plasma humano prepararão e conservarão atualizado o conjunto de informações pormenorizadas relevantes referidas no dossier da matéria-prima do plasmática.

— O dossier da matéria-prima do plasmática deve ser apresentado à Agência ou à autoridade competente pelo requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado. Caso o requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado não seja o titular do dossier da matéria-prima plasmática, este dossier será posto à disposição do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado para que seja apresentado à autoridade competente. Em qualquer caso, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado será responsável pelo medicamento.

— A autoridade competente que está a avaliar a autorização de introdução no mercado esperará que a Agência emita o certificado antes de tomar uma decisão quanto ao pedido.

— Todos os dossiers de autorização de introdução no mercado relativos a um componente derivado do plasma humano devem referir-se ao dossier da matéria-prima plasmática que corresponde ao plasma utilizado como substância de base/matéria-prima.

b) Conteúdo

De acordo com o disposto no artigo 109.º, com a última redação que lhe foi dada pela Diretiva 2002/98/CE, que se refere aos requisitos respeitantes aos dadores e à análise das dádivas, o dossier da matéria-prima plasmática deve incluir informações sobre o plasma utilizado como substância de base/matéria-prima, nomeadamente:

(1) Origem do plasma

(i) informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efetua a colheita de sangue/plasma, incluindo em matéria de inspeção e de aprovação, e dados epidemiológicos sobre infeções transmissíveis através do sangue.

(ii) informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efetuam as análises das dádivas e dos agregados de plasma, incluindo informações em matéria de inspeção e de aprovação.

(iii) critérios de seleção/inspeção para os dadores de sangue/plasma.

(iv) sistema criado para permitir seguir o percurso de cada dádiva, desde o estabelecimento de colheita do sangue/plasma até ao produto final e vice versa.

([12]) JO L 313 de 13.12.2000, p. 22.

(2) Qualidade e segurança do plasma

(i) conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia.

(ii) análise das dádivas e mistura das frações de sangue/plasma para deteção de agentes infecciosos, incluindo informações sobre métodos de análise e, no caso dos agregados de plasma, dados de validação para os testes utilizados.

(iii) características técnicas dos sacos para a colheita de sangue e plasma, incluindo informações sobre as soluções anticoagulantes utilizadas.

(iv) condições de armazenamento e transporte do plasma.

(v) procedimentos de elaboração de inventários e/ou eventual período de quarentena.

(vi) caracterização da mistura de frações do plasma.

(3) sistema criado entre, por um lado, o fabricante do medicamento derivado do plasma e/ou o operador responsável pelo fracionamento/tratamento do plasma e, por outro, os centros ou estabelecimentos de colheita e análise do sangue/plasma, para definir as respetivas condições de interação e as especificações acordadas.

Adicionalmente, o dossier da matéria-prima plasmática deve fornecer uma lista dos medicamentos aos quais se aplica, quer esses medicamentos tenham já obtido uma autorização de introdução no mercado, quer estejam em vias de a obter, incluindo os medicamentos referidos no artigo 2.º da diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho 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.

c) Avaliação e certificação

— No caso de medicamentos ainda não autorizados, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar à autoridade competente um dossier completo, que será acompanhado por um dossier da matéria-prima plasmática separado, se ainda não existir um.

— O dossier da matéria-prima plasmática é objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o dossier da matéria-prima do plasmática, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado emitido será aplicável em toda a Comunidade.

— O dossier da matéria-prima plasmática será atualizado e sujeito a nova certificação anualmente.

— Quaisquer alterações introduzidas posteriormente aos termos do dossier da matéria-prima plasmática devem seguir o procedimento de avaliação previsto no Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão ([13]), relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ([14]). As condições para a avaliação dessas alterações estão dispostas no Regulamento (CE) n.º 1085/2003.

— Numa segunda fase, no seguimento das disposições dos primeiro, segundo, terceiro e quarto travessões, a autoridade competente que concederá ou concedeu a autorização de introdução no mercado terá em conta a certificação, a nova certificação ou a alteração do dossier da matéria-prima do plasmática relativas ao(s) medicamento(s) em causa.

— Em derrogação do disposto no segundo travessão da presente alínea (avaliação e certificação), caso um dossier principal do plasma corresponda apenas a medicamentos derivados do sangue/plasma, cuja autorização de introdução de mercado seja restrita a um único Estado-Membro, a avaliação científica e técnica do referido dossier da matéria-prima será realizada pela autoridade nacional competente desse Estado-Membro.

([13]) JO L 55 de 11.3.1995, p. 15.
([14]) JO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

1.2. **Vacinas**

No que respeita às vacinas para uso humano, e em derrogação ao disposto no módulo 3 «Substância(s) ativa(s)», aplicam-se os seguintes requisitos quando se utiliza um sistema de dossier da matéria-prima do antigénio da vacina.

O dossier do pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina, exceto a vacina contra a gripe, deverá incluir um dossier da matéria-prima do antigénio da vacina para cada antigénio que seja uma substância ativa dessa vacina.

a) Princípios

Para efeitos do presente anexo:

— O dossier da matéria-prima do antigénio da vacina é um documento individual que faz parte do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes de natureza biológica, farmacêutica e química relativas a cada uma das substâncias ativas que fazem parte do medicamento. O documento individual pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e/ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado.

— A vacina pode conter um ou vários antigénios diferentes. Existe o mesmo número de substâncias ativas que de antigénios numa vacina.

— Uma vacina combinada contém pelo menos dois antigénios diferentes com vista a prevenir uma única ou várias doenças infecciosas.

— Uma vacina monovalente é uma vacina que contém um antigénio com vista a prevenir uma única doença contagiosa.

b) Conteúdo

O dossier da matéria-prima do antigénio da vacina deverá conter as seguintes informações extraídas da parte correspondente (substância ativa) do módulo 3 «Dados sobre a qualidade», conforme esboçado na Parte I do presente anexo:

Substância ativa

1. Informações gerais, incluindo a conformidade com a(s) monografia(s) pertinente(s) da Farmacopeia Europeia.
2. Informações sobre o fabrico da substância ativa: este título deve abranger o processo de fabrico, as informações sobre o as substâncias de base e as matérias-primas, as medidas específicas de avaliação da segurança em matéria de EET e de agentes adventícios, bem como as instalações e o equipamento.
3. Caracterização da substância ativa
4. Controlo da qualidade da substância ativa
5. Substâncias e preparações de referência
6. Recipiente e sistema de fecho da substância ativa
7. Estabilidade da substância ativa.

c) Avaliação e certificação

— No caso de vacinas novas, que contenham um novo antigénio da vacina, o requerente apresentará a uma autoridade competente um dossier completo de pedido de autorização de introdução no mercado, incluindo todos os dossiers da matéria-prima do antigénio da vacina correspondentes a cada antigénio individual que faça parte da nova vacina quando não exista já um ficheiro principal para o antigénio da vacina individual. A Agência deverá proceder à avaliação científica e técnica de cada dossier da matéria-prima do antigénio da vacina. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o dossier da matéria-prima do antigénio da vacina, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado será aplicável em toda a Comunidade.

— O disposto no primeiro travessão também se aplica a cada vacina que consista numa nova combinação de antigénios, independentemente de um ou mais desses antigénios fazerem ou não parte de vacinas já autorizadas na Comunidade.

— Quaisquer alterações do conteúdo de um dossier da matéria-prima do antigénio da vacina para uma vacina autorizada na Comunidade serão objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência de acordo com o procedimento previsto no Regulamento (CE) n.º 1085/2003 da Comissão. No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o dossier da matéria-prima do antigénio da vacina. O certificado emitido será aplicável em toda a Comunidade.

— Em derrogação do disposto nos primeiro, segundo e terceiro travessões da presente alínea (avaliação e certificação), caso um dossier da matéria-prima do antigénio da vacina corresponda apenas a uma vacina que é objeto de uma autorização de introdução no mercado que não tenha sido/não será concedida em conformidade com um procedimento comunitário e, desde que a vacina autorizada inclua antigénios que não tenham sido avaliados através de um procedimento comunitário, a avaliação científica e técnica do referido dossier da matéria-prima e das suas alterações posteriores será realizada pela autoridade nacional competente que concedeu a autorização de introdução no mercado.

— Numa segunda fase, no seguimento das disposições dos primeiro, segundo, terceiro e quarto travessões, a autoridade competente que concederá ou concedeu a autorização de introdução no mercado terá em conta a certificação, a nova certificação ou a alteração da matéria-prima do antigénio da vacina relativas ao(s) medicamento(s) em causa.

## 2. MEDICAMENTOS E PRECURSORES RADIOFARMACÊUTICOS

### 2.1. **Medicamentos radiofarmacêuticos**

Para efeitos do presente capítulo, os pedidos fundamentados no n.º 2 do artigo 6.º e no artigo 9.º requerem um dossier completo no qual os seguintes pormenores serão incluídos:

*Módulo 3*

a) No que respeita aos kits radiofarmacêuticos, que devem ser marcados após serem fornecidos pelo fabricante, considera-se substância ativa o componente da formulação destinado a transportar ou ligar o radionuclídeo. A descrição do método de fabrico dos kits radiofarmacêuticos incluirá os pormenores sobre o fabrico do kit e sobre o tratamento final recomendado para produzir o medicamento radiofarmacêutico. As especificações necessárias do radionuclídeo devem ser descritas em conformidade com a monografia geral ou as monografia específicas da Farmacopeia Europeia, conforme o caso. Devem ser igualmente especificados quaisquer compostos essenciais para a marcação. A estrutura do composto marcado também será descrita.

Relativamente aos radionuclídeos, serão discutidas as reações nucleares envolvidas.

No que respeita aos geradores, devem ser considerados substâncias ativas quer os radionuclídeos originais quer os seus produtos de decaimento.

b) Devem ser fornecidos pormenores sobre a natureza do radionuclídeo, a identidade do isótopo, as eventuais impurezas, o transportador, a utilização e a atividade específica.

c) Os produtos de partida incluem os materiais alvo de irradiação.

d) Devem ser especificadas a pureza química/radioquímica e a sua relação com a biodistribuição.

e) Devem ser descritas a pureza radionuclídica e radioquímica, bem como a atividade específica.

f) No que respeita aos geradores, devem apresentar-se informações sobre os ensaios dos radionuclídeos originais e dos seus produtos de decaimento. No caso dos eluatos de geradores, devem ser indicados os resultados dos testes dos radionuclídeos originais e dos restantes componentes do sistema gerador.

g) O requisito nos termos do qual se deve exprimir o teor das substâncias ativas em termos da massa das frações ativas só se aplica aos kits radiofarmacêuticos. No que respeita aos radionuclídeos, a radioatividade deve ser expressa em becquerel numa dada data e, se necessário, numa dada hora, com referência ao fuso horário. Deve especificar-se o tipo de radiação.

h) No que respeita aos kits, as especificações do produto acabado devem incluir testes do comportamento dos produtos após marcação. Devem existir controlos adequados de pureza radioquímica e radionuclídica do composto marcado. Todos os materiais essenciais para a marcação devem ser identificados e doseados.

i) Devem ser prestadas informações sobre a estabilidade dos geradores de radionuclídeos, dos kits de radionuclídeos e dos produtos marcados. Deve ser documentada a estabilidade dos medicamentos radiofarmacêuticos em frascos multidoses durante a sua utilização.

*Módulo 4*

Reconhece-se poder existir toxicidade em relação à dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de medicamentos radiofarmacêuticos; no âmbito da terapêutica, trata-se da indicação pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos radiofarmacêuticos deve, por conseguinte, atender a requisitos relativos aos medicamentos e a questões de dosimetria de radiações. Deve documentar-se a exposição dos órgãos/tecidos às radiações. As estimativas da dose de radiação absorvida devem ser calculadas em conformidade com um sistema definido e internacionalmente reconhecido para um determinado modo de administração.

*Módulo 5*

Os resultados dos ensaios clínicos devem ser fornecidos, quando aplicável, exceto se a omissão for justificada nas sínteses clínicas.

2.2. **Precursores radiofarmacêuticos para efeitos de marcação**

No caso de um precursor radiofarmacêutico destinado só para efeitos de marcação, o objetivo principal será apresentar informações que abordem as possíveis consequências de uma eficácia deficiente em termos da marcação ou da dissociação *in vivo* da substância conjugada marcada, ou seja, questões relacionadas com os efeitos produzidos no paciente pelo radionuclídeo em liberdade. É igualmente necessário apresentar informações relevantes relacionadas com os riscos profissionais, ou seja, a exposição do pessoal hospitalar e a exposição do ambiente às radiações.

Em particular, devem ser fornecidas as seguintes informações quando aplicável:

*Módulo 3*

As disposições do módulo 3 serão aplicáveis ao registo dos precursores radiofarmacêuticos, como dito atrás [alíneas a) a i)], onde aplicável.

*Módulo 4*

No que respeita à toxicidade por dose única e por dose repetida, serão apresentados os resultados de estudos efetuados em conformidade com as disposições em matéria de boas práticas de laboratório estabelecidas nas Diretivas 87/18/CEE e 88/320/CEE, exceto se justificada a omissão desses mesmos resultados.

Os estudos de mutagenicidade sobre o radionuclídeo não são considerados úteis neste caso específico.

Devem ser apresentadas informações relacionadas com a toxicidade e a disposição química do nuclídeo a «frio».

*Módulo 5*

As informações clínicas obtidas a partir de estudos clínicos utilizando o próprio precursor não são consideradas pertinentes no caso específico de um precursor radiofarmacêutico destinado apenas para efeitos de radiomarcação.

No entanto, devem ser apresentadas informações demonstrando a utilidade clínica do precursor radiofarmacêutico quando ligado às moléculas de transporte pertinentes.

3. MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação dos módulos 3 e 4 aos medicamentos homeopáticos, conforme definidos no n.º 5 do artigo 1.º

*Módulo 3*

As disposições do módulo 3 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o artigo 15.º, no registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 14.º, bem como aos documentos para a autorização de outros medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 16.º, com as seguintes alterações.

a) Terminologia

A denominação latina da matéria-prima homeopática descrita no dossier do pedido de autorização de introdução no mercado deve estar em conformidade com a denominação latina constante da Farmacopeia Europeia ou, em sua ausência, de uma farmacopeia oficial de um Estado-Membro. Onde pertinente, será(ão) indicada(s) a(s) denominações-tradicional(ais) usada(s) em cada Estado-Membro.

b) Controlo dos materiais de base

Os elementos e documentos relativos aos materiais de base que acompanham o pedido, ou seja, todos os materiais utilizados, incluindo matérias-primas e intermediários até à diluição final a incorporar no medicamento acabado, devem ser suplementados por dados adicionais sobre a matéria-prima homeopática.

Os requisitos gerais de qualidade aplicam-se a todos os materiais de base e matérias-primas, bem como às fases intermediárias do processo de fabrico até à diluição final a incorporar no medicamento acabado. Se possível, realizar-se-á um doseamento se estiverem presentes componentes tóxicos e se a qualidade não puder ser controlada na diluição final a incorporar devido ao elevado grau de diluição. Cada fase do processo de fabrico, desde os materiais de base até à diluição final a incorporar no medicamento acabado, deve ser descrita integralmente.

Caso estejam envolvidas diluições, as fases de diluição devem decorrer de acordo com os métodos de fabrico homeopáticos estabelecidos na monografia correspondente da Farmacopeia Europeia ou, quando dela não constem, numa farmacopeia oficial de um Estado-Membro.

c) Testes de controlo do medicamento acabado

O requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos homeopáticos acabados, devendo qualquer exceção ser devidamente justificada pelo requerente.

Devem ser efetuados a identificação e o doseamento de todos os componentes relevantes em termos toxicológicos. Se se puder justificar o facto de não ser possível identificar e/ou dosear todos os componentes relevantes em termos toxicológicos, devido, por exemplo, à sua diluição no medicamento acabado, a qualidade será demonstrada por uma validação completa do processo de fabrico e de diluição.

d) Testes de estabilidade

A estabilidade do medicamento acabado deve ser demonstrada. Os dados de estabilidade das matérias-primas homeopáticas são geralmente passíveis de transferência para as diluições/triturações obtidas a partir delas. Se não for possível a identificação ou o doseamento da substância ativa devido ao grau de diluição, há que considerar os dados de estabilidade da apresentação farmacêutica.

*Módulo 4*

As disposições do módulo 4 aplicam-se ao registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 14.º com as seguintes especificações.

Qualquer informação inexistente deve ser justificada, ou seja, deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

4. MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS

Os pedidos relativos a medicamentos à base de plantas requerem um dossier completo no qual os seguintes pormenores serão incluídos.

*Módulo 3*

As disposições do módulo 3, incluindo a conformidade com a(s) monografia(s) da Farmacopeia Europeia, aplicam-se à autorização de medicamentos à base de plantas. Deve ser tido em conta o estado dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido é apresentado.

Devem ser considerados os seguintes aspetos relativos aos medicamentos à base de plantas:

(1) Substâncias e preparações à base de plantas

Para efeitos do presente anexo, a expressão «substâncias e preparações à base de plantas» (herbal substances and preparations) será considerada equivalente à expressão «herbal drugs and herbal drug preparations», como constante da Farmacopeia Europeia.

No que respeita à nomenclatura da substância à base de plantas, serão indicados o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor) e o quimiotipo (se aplicável), as partes das plantas, a definição da substância à base de plantas, os outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeias) e o código de laboratório.

No que respeita à nomenclatura da preparação à base de plantas, serão indicados o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor) e o quimiotipo (se aplicável), as partes das plantas, a definição da preparação à base de plantas, a relação da substância à base de plantas com a preparação, o(s) solvente(s) de extração, os outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeias) e o código de laboratório.

Para documentar a secção sobre a estrutura da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantes, conforme aplicável, serão indicados a forma física, a descrição dos componentes com atividade terapêutica conhecida ou dos marcadores (fórmula molecular, massa molecular relativa, fórmula estrutural, incluindo a esteroquímica relativa e absoluta), bem como outros componentes.

Para documentar a secção sobre o fabricante da substância à base de plantas, serão indicados, onde apropriado, o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fornecedor, incluindo dos adjudicatários, e cada local ou instalação propostos envolvidos na produção/colheita e ensaios da substância.

Para documentar a secção sobre o fabricante da preparação à base de plantas, serão indicados, onde apropriado, o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fornecedor, incluindo dos adjudicatários, e cada local ou instalação propostos envolvidos na produção/colheita e ensaios da preparação.

No que respeita à descrição do processo de fabrico e do processo de controlo da substância à base de plantas, serão prestadas informações para descrever adequadamente a produção e a colheita de plantas, incluindo a origem geográfica da planta medicinal e as respetivas condições de cultivo, colheita, secagem e armazenamento.

No que respeita à descrição do processo de fabrico e do processo de controlo da preparação à base de plantas, serão prestadas informações para descrever adequadamente o processo de fabrico da preparação, incluindo uma descrição do tratamento, dos solventes e reagentes, das fases de purificação e da normalização.

No que respeita ao desenvolvimento do processo de fabrico, deve ser fornecido um resumo sucinto que descreva o desenvolvimento da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, tendo em consideração o modo de administração e a utilização propostos. Quando apropriado, devem ser discutidos os resultados que comparem o composição fitoquímica da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, utilizadas nos dados bibliográficos de apoio e a(s) substância(s) e a(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, contida(s) na(s) substância(s) ativa(s) objeto do pedido.

No que respeita à elucidação da estrutura e de outras características da substância à base de plantas, serão prestadas informações sobre a caracterização botânica, macroscópica, microscópica e fitoquímica, bem como sobre a atividade biológica, se necessário.

No que respeita à elucidação da estrutura e de outras características da preparação à base de plantas, serão prestadas informações sobre a caracterização fitoquímica e físico-química, bem como sobre a atividade biológica, se necessário.

Serão fornecidas as especificações relativamente à(s) substância(s) e à(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

Serão indicados os procedimentos analíticos utilizados para testar a(s) substância(s) e a(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

No que respeita à validação dos procedimentos analíticos, serão fornecidas informações sobre a validação analítica, incluindo os dados experimentais relativos aos procedimentos analíticos utilizados para testar a(s) substância(s) e a(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

No que respeita à análise dos lotes, será fornecida uma descrição dos lotes e os resultados das análises dos lotes da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, incluindo os das substâncias farmacopeicas.

Será fornecida uma justificação para as especificações da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

Serão prestadas informações sobre os padrões e materiais de referência utilizados para os ensaios da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

Quando a substância ou preparação à base de plantas for objeto de uma monografia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade concedido pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos.

(2) Medicamentos à base de plantas

No que respeita ao desenvolvimento da formulação, deve ser fornecido um resumo sucinto que descreva o desenvolvimento do medicamento à base de plantas, tendo em consideração o modo de administração e a utilização propostos. Quando apropriado, devem ser discutidos os resultados que comparem o composição fitoquímica do produto utilizado nos dados bibliográficos de apoio e o medicamento à base de plantas objeto do pedido.

5. MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

— No caso de um medicamento órfão determinado em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 141/2000, podem ser aplicadas as disposições gerais do ponto 6 da Parte II (circunstâncias excecionais). O requerente deve justificar nos resumos não clínicos e clínicos as razões por que não é possível apresentar informações completas e dará uma justificação do equilíbrio risco-benefício do medicamento órfão em causa.

— Quando um requerente de uma autorização de introdução no mercado para um medicamento órfão evocar as disposições da subalínea (ii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º e do ponto 1 da Parte II do presente anexo (finalidade terapêutica já explorada), a utilização sistemática e documentada da substância em causa pode dizer respeito – como forma de derrogação – à utilização dessa substância de acordo com as disposições do artigo 5.º da presente diretiva.

PARTE IV

**MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA**

1. INTRODUÇÃO

Os pedidos de autorização de introdução no mercado relativos a medicamentos de terapia avançada, tal como definidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, devem respeitar os requisitos de apresentação (módulos 1, 2, 3, 4 e 5) descritos na parte I do presente anexo.

São aplicáveis os requisitos técnicos dos módulos 3, 4 e 5 relativos aos medicamentos biológicos descritos na parte I do presente anexo. Os requisitos específicos relativos a medicamentos de terapia avançada descritos nos pontos 3, 4 e 5 da presente parte explicam de que modo os requisitos constantes da parte I se aplicam aos medicamentos de terapia avançada. Estabeleceram-se ainda requisitos suplementares nos casos em que tal se afigurou adequado, tendo em conta as características específicas dos medicamentos de terapia avançada.

Atendendo à natureza específica dos medicamentos de terapia avançada, pode recorrer-se a uma abordagem em função dos riscos para determinar o volume de dados sobre a qualidade, de dados não clínicos e dados clínicos a incluir no pedido de autorização de introdução no mercado, em conformidade com as normas científicas em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos previstas no ponto 4 da «Introdução e princípios gerais».

A análise do risco pode abranger todo o processo de desenvolvimento. Entre os fatores de risco que podem ser tomados em consideração incluem-se os seguintes: a origem das células (autóloga, alogénica ou xenogénica), a capacidade de proliferação e/ou diferenciação e de iniciar uma resposta imunológica, o nível de manipulação celular, a combinação de células com moléculas bioativas ou materiais estruturais, a natureza dos medicamentos de terapia genética, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microrganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade e o modo de administração ou utilização.

Os dados não clínicos e clínicos pertinentes disponíveis ou a experiência com outros medicamentos de terapia avançada conexos poderão também ser tidos em conta na análise do risco.

Quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo devem ser cientificamente fundamentados no módulo 2 do dossier de pedido de autorização. Caso se realize a análise do risco acima referida, esta deverá ser incluída e descrita no módulo 2. Neste caso, a metodologia adotada, a natureza dos riscos identificados e as implicações que a abordagem em função dos riscos terá para o programa de desenvolvimento e avaliação serão debatidos, devendo indicar-se quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo decorrentes da análise do risco.

2. DEFINIÇÕES

Para efeitos do presente anexo, para além das definições constantes do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, são aplicáveis as definições estabelecidas nos pontos 2.1 e 2.2.

2.1. **Medicamento de terapia genética**

Entende-se por medicamento de terapia genética um medicamento biológico com as seguintes características:

a) contém uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética;

b) os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contêm, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

Nos medicamentos de terapia genética não se incluem as vacinas contra doenças infecciosas.

2.2. **Medicamentos de terapia com células somáticas**

Entende-se por medicamento de terapia com células somáticas um medicamento biológico com as seguintes características:

a) contém ou consiste em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;

b) é apresentado como tendo propriedades que permitem o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença, ou é usado ou administrado no ser humano tendo em vista esse fim, através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos.

Para efeitos da alínea a), não são consideradas como manipulações substanciais as manipulações constantes do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 3

3.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

Deve apresentar-se uma descrição do sistema de rastreabilidade que o titular da autorização de introdução no mercado deve criar e manter para assegurar a rastreabilidade do medicamento em causa e dos respetivos materiais de base e matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos que possa conter, ao longo do seu percurso desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao hospital, à instituição ou ao consultório particular onde o medicamento é utilizado.

O sistema de rastreabilidade deve caracterizar-se pela complementaridade e pela compatibilidade com os requisitos estabelecidos na Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([15]), no que respeita às células e aos tecidos de origem humana com exceção de células sanguíneas, e na Diretiva 2002/98/CE, no que respeita às células sanguíneas humanas.

3.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**

3.2.1. *Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base*

3.2.1.1. Medicamento de terapia genética que contém uma sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou organismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s)

O medicamento acabado consiste numa ou mais sequências do ácido nucleico ou microrganismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s) formulados no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista. O medicamento acabado pode ser combinado com um dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo.

A substância ativa consiste numa sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou microrganismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s).

([15]) JO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.2. Medicamento de terapia genética que contém células geneticamente modificadas

O medicamento acabado consiste em células geneticamente modificadas formuladas no recipiente primário final para a utilização médica prevista. O medicamento acabado pode ser combinado com um dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo.

A substância ativa consiste em células geneticamente modificadas por um dos produtos descritos no ponto 3.2.1.1 anterior.

3.2.1.3. No que diz respeito aos produtos que consistem em vírus ou vetores virais, os materiais de base são os componentes a partir dos quais se obtém o vetor viral, ou seja, o inóculo de referência do vetor viral ou os plasmídeos utilizados para transfetar as células de encapsidação e o banco de células de referência da linha de células de encapsidação.

3.2.1.4. No que diz respeito aos medicamentos que consistem em plasmídeos, vetores não virais e microrganismos modificados geneticamente que não sejam vírus ou vetores virais, os materiais de base são os componentes utilizados para obter a célula produtora, ou seja, o plasmídeo, a bactéria hospedeira e o banco de células de referência de células microbianas recombinantes.

3.2.1.5. No que diz respeito a células geneticamente modificadas, os materiais de base são os componentes utilizados para obter as células geneticamente modificadas, ou seja, os materiais de base necessários para produzir o vetor, o vetor e as células de origem humana ou animal. Os princípios de boas práticas de fabrico são aplicáveis a partir do sistema de banco existente utilizado para produzir o vetor.

3.2.2. *Requisitos específicos*

Para além dos requisitos previstos nos pontos 3.2.1 e 3.2.2 da parte I do presente anexo, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) Deve ser fornecida informação sobre todos os materiais de base utilizados no fabrico da substância ativa, incluindo os produtos necessários para a modificação genética de células de origem humana ou animal e, se for caso disso, a cultura e a preservação posteriores das células geneticamente modificadas, tendo em conta a eventual inexistência de fases de purificação.

b) No que diz respeito aos medicamentos que contêm um microrganismo ou um vírus, devem ser fornecidos dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, dependência do ciclo celular do microrganismo ou vírus, patogenicidade e características da estirpe parental.

c) As impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento devem ser descritas nas partes correspondentes do processo, em especial, a presença de contaminantes virais capazes de replicação se o vetor é concebido para ser incapaz de replicação.

d) No que diz respeito aos plasmídeos, a quantificação das diferentes formas de plasmídeos realiza-se ao longo do prazo de validade do medicamento.

e) No que diz respeito às células geneticamente modificadas, devem ser testadas as características das células antes e depois da modificação genética, bem como antes e depois de quaisquer processos posteriores de congelação/armazenagem.

Para além dos requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética, aplicam-se ainda às células geneticamente modificadas os requisitos de qualidade relativos aos medicamentos de terapia com células somáticas e aos produtos da engenharia de tecidos (ver o ponto 3.3).

3.3. **Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos**

3.3.1. *Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base*

O medicamento acabado consiste na substância ativa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista e na sua combinação final no caso dos medicamentos combinados de terapia avançada.

A substância ativa é composta dos tecidos e/ou células de engenharia.

São consideradas materiais de base outras substâncias (por exemplo, suportes, matrizes, dispositivos, biomateriais, biomoléculas e/ou outros componentes) que sejam combinadas com células manipuladas e façam parte integrante destas últimas, mesmo se não tiverem origem biológica.

São considerados matérias-primas os materiais utilizados no fabrico da substância ativa (por exemplo, meios de cultura e fatores de crescimento) que não se destinam a fazer parte integrante da mesma.

3.3.2. *Requisitos específicos*

Para além dos requisitos previstos nos pontos 3.2.1 e 3.2.2 da parte I do presente anexo, são aplicáveis os seguintes requisitos:

3.3.2.1. Materiais de base:

a) Deve fornecer-se informação resumida sobre a dádiva, a colheita e a análise dos tecidos e células de origem humana utilizados como materiais de base realizadas em conformidade com a Diretiva 2004/23/CE. A utilização de tecidos ou células de origem humana doentes (por exemplo, tecido cancerígeno) enquanto materiais de base deve ser fundamentada.

b) Caso se proceda à agregação de populações de células alogénicas, devem descrever-se as estratégias de agregação e as medidas tomadas para garantir a rastreabilidade.

c) A possível variabilidade introduzida pelos tecidos ou células de origem humana ou animal deve ser abordada no contexto de validação do processo de fabrico, caracterização da substância ativa e do medicamento acabado, desenvolvimento de ensaios, definição de especificações e estabilidade.

d) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células xenogénicas, deve fornecer-se informação sobre a origem dos animais (por exemplo, proveniência geográfica, prática pecuária, idade), os critérios específicos de aceitabilidade, as medidas para prevenir e controlar infeções nos animais de origem/dadores, os testes de deteção de agentes infecciosos nos animais, incluindo microrganismos e vírus transmitidos verticalmente, e dados que demonstrem a conformidade das instalações para animais.

e) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células derivadas de animais geneticamente modificados, devem descrever-se as características específicas das células atinentes à modificação genética. Deve incluir-se uma descrição pormenorizada do método de criação e da caracterização do animal transgénico.

f) No que diz respeito à modificação genética das células, são aplicáveis os requisitos técnicos constantes do ponto 3.2.

g) Deve descrever-se e fundamentar-se o regime de análise de quaisquer outras substâncias (suportes, matrizes, dispositivos, biomateriais, biomoléculas ou outros componentes) que sejam combinadas com células de engenharia e delas façam parte integrante.

h) No que diz respeito aos suportes, matrizes e dispositivos abrangidos pela definição de dispositivo médico ou de dispositivo médico implantável ativo, deve apresentar-se a informação exigida no ponto 3.4 para efeitos da avaliação do medicamento combinado de terapia avançada.

3.3.2.2. Processo de fabrico

a) O processo de fabrico deve ser validado para garantir a homogeneidade dos lotes e do processo, a integridade funcional das células desde o fabrico e o transporte até ao momento de aplicação ou administração e um estado de diferenciação adequado.

b) Caso a cultura das células se efetue diretamente no interior ou numa matriz, num suporte ou dispositivo, deve fornecer-se informação sobre a validação do processo de cultura celular no que respeita ao crescimento celular, à função e à integridade da combinação.

3.3.2.3. Caracterização e estratégia de controlo

a) Deve apresentar-se informação pertinente relativa à caracterização da população celular ou da mistura de células em termos de identidade, pureza (por exemplo, agentes adventícios microbianos e contaminantes celulares), viabilidade, potência, cariologia, tumorigenicidade e adequação à utilização médica prevista. A estabilidade genética das células deve ser demonstrada.

b) Deve apresentar-se informação qualitativa e, sempre que possível, quantitativa, sobre as impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento, bem como sobre qualquer outro material que possa introduzir produtos de degradação durante o fabrico. O grau de determinação das impurezas deve ser fundamentado.

c) Caso determinados testes de libertação não possam ser executados na substância ativa ou no produto acabado, mas apenas em produtos intermédios fundamentais e/ou como ensaios no decurso do processo, tal deve ser devidamente fundamentado.

d) Sempre que as moléculas biologicamente ativas (por exemplo, fatores de crescimento, citocinas) constituírem um componente do medicamento baseado em células, deve caracterizar-se o seu impacto e a interação com outros componentes da substância ativa.

e) Sempre que uma estrutura tridimensional faz parte da função prevista, o estado de diferenciação, a organização estrutural e funcional das células e, se for caso disso, a matriz extracelular produzida devem constar da caracterização destes medicamentos baseados em células. Se necessário, a caracterização físico-química será complementada por investigações não clínicas.

3.3.2.4. Excipientes

No que diz respeito ao(s) excipiente(s) utilizado(s) nos medicamentos baseados em células ou tecidos (por exemplo, os componentes do meio de transporte), são aplicáveis os requisitos relativos a excipientes novos estabelecidos na parte I do presente anexo, salvo se existirem dados sobre as interações entre as células ou os tecidos e os excipientes.

3.3.2.5. Estudos sobre o desenvolvimento

A descrição do programa de desenvolvimento deve incidir na escolha de materiais e processos. Deve analisar-se, em especial, a integridade da população celular na formulação final.

3.3.2.6. Materiais de referência

Deve documentar-se e caracterizar-se a norma de referência que seja pertinente e especificamente aplicável à substância ativa e/ou medicamento acabado.

3.4. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos**

3.4.1. *Medicamento de terapia avançada que contém dispositivos, em conformidade com o artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007*

Deve apresentar-se uma descrição das características físicas e do desempenho do produto e uma descrição dos métodos de conceção do produto.

Deve descrever-se a interação e a compatibilidade entre genes, células e/ou tecidos e os componentes estruturais.

3.4.2. *Medicamentos combinados de terapia avançada, na aceção da alínea d) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007*

São aplicáveis, no que diz respeito à estrutura celular ou tecidular dos medicamentos combinados de terapia avançada, os requisitos específicos relativos aos medicamentos de terapia com células somáticas e aos produtos da engenharia de tecidos estabelecidos no ponto 3.3 e, no que respeita às células geneticamente modificadas, os requisitos específicos relativos aos medicamentos de terapia genética estabelecidos no ponto 3.2.

O dispositivo médico ou o dispositivo médico implantável ativo podem fazer parte integrante da substância ativa. O dispositivo médico ou o dispositivo médico implantável ativo são considerados parte integrante do medicamento final nos casos em que são combinados com as células no momento do fabrico, da aplicação ou administração dos produtos finais.

Deve apresentar-se informação relativa ao dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo (que é parte integrante da substância ativa ou do medicamento acabado) que seja pertinente para a avaliação do medicamento combinado de terapia avançada. Esta informação deve incluir:

a) Informação sobre a escolha do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável ativo e a função a que se destina, bem como uma demonstração da compatibilidade do dispositivo com outros componentes do medicamento.

b) Demonstração da conformidade do dispositivo médico com os requisitos essenciais estabelecidos no anexo I da Diretiva 93/42/CEE do Conselho ([16]), ou da conformidade do dispositivo médico implantável ativo com os requisitos essenciais estabelecidos no anexo 1 da Diretiva 90/385/CEE do Conselho ([17]).

c) Se for caso disso, a demonstração da conformidade do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável com os requisitos em matéria de EEB/EET estabelecidos na Diretiva 2003/32/CE da Comissão ([18]).

d) Se for caso disso, os resultados de qualquer avaliação do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável ativo por um organismo notificado em conformidade com a Diretiva 93/42/CEE ou a Diretiva 90/385/CEE.

A pedido da autoridade competente que avalia o pedido, o organismo notificado que realizou a avaliação prevista na alínea d) deste ponto deve disponibilizar quaisquer informações relativas aos resultados da avaliação nos termos da Diretiva 93/42/CEE ou Diretiva 90/385/CEE, nomeadamente, informações e documentos constantes do pedido de avaliação de conformidade em causa, que sejam necessários para efeitos da avaliação do medicamento combinado de terapia avançada no seu conjunto.

4. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 4

4.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

Os requisitos constantes da parte I, módulo 4, do presente anexo relativos aos ensaios farmacológicos e toxicológicos dos medicamentos nem sempre são adequados devido às propriedades estruturais e biológicas únicas e diversificadas dos medicamentos de terapia avançada. Os requisitos técnicos constantes dos pontos 4.1, 4.2 e 4.3 explicam de que modo os requisitos constantes da parte I do presente anexo se aplicam aos medicamentos de terapia avançada. Estabeleceram-se requisitos suplementares nos casos em que tal se afigurou adequado, tendo em conta as características específicas dos medicamentos de terapia avançada.

Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico e aos critérios utilizados para escolher espécies e modelos relevantes (*in vitro* e *in vivo*) devem ser analisados e fundamentados no resumo não clínico. O modelo ou os modelos animais escolhidos podem incluir animais imunocomprometidos, com gene inativo, humanizados ou transgénicos. Será tida em conta a utilização de modelos homólogos (por exemplo, células de rato analisadas em ratos) ou modelos de simulação de doenças, sobretudo em estudos de imunogenicidade e imunotoxicidade.

Para além dos requisitos da parte I, devem apresentar-se dados sobre a segurança, a adequação e a biocompatibilidade de todos os componentes estruturais (como as matrizes, os suportes e os dispositivos) e quaisquer substâncias suplementares (produtos celulares, biomoléculas, biomateriais e substâncias químicas) que estejam presentes no medicamento acabado. Serão tidas em conta as propriedades físicas, mecânicas, químicas e biológicas.

4.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**

A fim de determinar o grau e o tipo dos estudos não clínicos necessários para fixar o nível adequado dos dados de segurança não clínicos, ter-se-á em conta a conceção e o tipo do medicamento de terapia genética.

4.2.1. *Farmacologia*

a) Devem apresentar-se estudos *in vitro* e *in vivo* das ações relacionadas com a utilização terapêutica prevista (ou seja, estudos farmacodinâmicos de comprovação do conceito), que utilizem modelos e espécies animais relevantes a fim de demonstrar que a sequência do ácido nucleico atinge o alvo visado (órgão ou células-alvo) e cumpre a função a que se destina (nível de expressão e atividade funcional). A duração da função da sequência do ácido nucleico e o regime de administração proposto nos estudos clínicos devem ser indicados.

b) Seletividade do alvo: se o medicamento de terapia genética visa uma funcionalidade seletiva ou restrita ao alvo, devem apresentar-se estudos que confirmem a especificidade e a duração da funcionalidade e da atividade nas células e nos tecidos alvo.

([16]) JO L 169 de 12.7.1993, p. 1.
([17]) JO L 189 de 20.7.1990, p. 17.
([18]) JO L 105 de 26.4.2003, p. 18.

4.2.2. *Farmacocinética*

a) Os estudos de biodistribuição devem incluir investigações sobre persistência, eliminação e mobilização. Os estudos de biodistribuição devem ainda abordar o risco de transmissão por linha germinal.

b) Devem juntar-se à avaliação de risco ambiental estudos sobre excreção e o risco de transmissão a terceiros, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

4.2.3. *Toxicologia*

a) Deve avaliar-se a toxicidade do medicamento de terapia genética acabado. Em função do tipo de produto, tomar-se-ão igualmente em consideração os ensaios de cada substância ativa e cada excipiente e avaliar-se-á o efeito *in vivo* dos produtos relacionados com a sequência do ácido nucleico expressa que não se destinam à função fisiológica.

b) Os estudos de toxicidade por dose única podem ser combinados com estudos farmacológicos e farmacocinéticos de segurança, a fim de, por exemplo, analisar a persistência.

c) Os estudos de toxicidade por dose repetida realizar-se-ão quando se pretende administrar doses múltiplas no ser humano. O modo e as condições de administração devem refletir de perto a dose clínica planeada. Nos casos em que a dose única possa prolongar a funcionalidade da sequência do ácido nucleico no ser humano, serão tidos em conta os estudos de toxicidade repetida. A duração dos estudos poderá ultrapassar a dos estudos de toxicidade normalizados, em função da persistência do medicamento de terapia genética e dos riscos potenciais previstos. A duração deve ser devidamente fundamentada.

d) A genotoxicidade deve ser objeto de estudo. Não obstante, só serão realizados estudos de genotoxicidade normalizados se estes se revelarem necessários para a análise de uma impureza específica ou um componente do sistema de distribuição.

e) A carcinogenicidade deve ser objeto de estudo. Não serão exigidos estudos normalizados de carcinogenicidade ao longo do período de vida em roedores. Não obstante, em função do tipo de produto, o potencial tumorigénico será avaliado em modelos *in vivo*/*in vitro* pertinentes.

f) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento: devem incluir-se estudos sobre os efeitos na fertilidade e na função reprodutora em geral. Devem apresentar-se estudos sobre a toxicidade perinatal e embrionária/fetal e sobre a transmissão por linha germinal, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

g) *Estudos de toxicidade suplementares*

— Estudos de integração: devem apresentar-se estudos de integração para todos os medicamentos de terapia genética, salvo se a sua inexistência tiver fundamento científico, ou seja, em virtude de as sequências do ácido nucleico não penetrarem no núcleo da célula. No que diz respeito aos medicamentos de terapia genética sem capacidade de integração, devem realizar-se estudos de integração se os dados de biodistribuição indicarem um risco de transmissão por linha germinal.

— Imunogenicidade e imunotoxicidade: devem estudar-se os efeitos imunogénicos e imunotóxicos potenciais.

4.3. **Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos**

4.3.1. *Farmacologia*

a) Os estudos farmacológicos primários devem ser adequados para demonstrar a comprovação do conceito. Deve estudar-se a interação dos medicamentos baseados em células com os tecidos circundantes.

b) Deve determinar-se a quantidade de produto necessária para obter o efeito pretendido/a dose eficaz e, em função do tipo de produto, a frequência de administração.

c) Devem ser tidos em conta estudos farmacológicos secundários, a fim de avaliar efeitos fisiológicos potenciais que não estejam relacionados com o efeito terapêutico pretendido do medicamento de terapia com células somáticas, do produto de engenharia de tecidos ou das substâncias suplementares, uma vez que, para além das proteínas em causa, poderão ser segregadas moléculas biologicamente ativas ou as proteínas em causa poderão estabelecer alvos indesejados.

4.3.2. *Farmacocinética*

a) Não serão exigidos estudos farmacocinéticos convencionais para analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção. Não obstante, serão analisados determinados parâmetros, nomeadamente, viabilidade, longevidade, distribuição, crescimento, diferenciação e migração, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

b) No que diz respeito aos medicamentos de terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos que produzem biomoléculas sistemicamente ativas, devem analisar-se a distribuição, a duração e a quantidade da expressão destas moléculas.

4.3.3. *Toxicologia*

a) A toxicidade do medicamento acabado deve ser avaliada. Serão tidos em conta os ensaios de cada substância ativa, excipiente e substância suplementar e das eventuais impurezas relacionadas com o processo.

b) A duração das observações poderá ultrapassar a dos estudos de toxicidade normalizados e serão tidos em conta o tempo previsto de vida útil do medicamento, bem como o seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A duração deve ser devidamente fundamentada.

c) Não serão exigidos estudos convencionais de carcinogenicidade e genotoxicidade, exceto no que diz respeito ao potencial tumorigénico do produto.

d) Devem estudar-se os efeitos imunogénicos e imunotóxicos potenciais.

e) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células que contêm células de origem animal, devem abordar-se os aspetos específicos conexos em matéria de segurança, tais como a transmissão ao ser humano de patogéneos xenogénicos.

5. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 5

5.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

5.1.1. Os requisitos específicos constantes deste ponto da parte IV constituem requisitos complementares aos estabelecidos no módulo 5, na parte I do presente anexo.

5.1.2. Se a aplicação clínica dos medicamentos de terapia avançada exigir uma terapia específica concomitante e implicar intervenções cirúrgicas, deve analisar-se e descrever-se o procedimento terapêutico no seu conjunto. Apresentar-se-á também informação sobre a normalização e a otimização desses procedimentos ao longo do desenvolvimento clínico.

Caso os dispositivos médicos utilizados durante as intervenções cirúrgicas para efeitos da aplicação, implantação ou administração do medicamento de terapia avançada possam ter repercussões na eficácia ou na segurança desse medicamento, deve apresentar-se informação sobre esses dispositivos.

Devem definir-se os conhecimentos científicos especializados necessários para executar a aplicação, a implantação, a administração ou as atividades de acompanhamento. Se for necessário, deve apresentar-se o plano de formação dos profissionais de saúde no domínio dos procedimentos de utilização, aplicação, implantação ou administração destes medicamentos.

5.1.3. Uma vez que, em virtude da natureza dos medicamentos de terapia avançada, o seu processo de fabrico pode sofrer alterações durante o desenvolvimento clínico, poderão exigir-se estudos suplementares de comparabilidade.

5.1.4. Durante o desenvolvimento clínico, devem abordar-se os riscos decorrentes de potenciais agentes infecciosos ou da utilização de material derivado de fontes de origem animal, bem como as medidas adotadas para minorar esses riscos.

5.1.5. A seleção das doses e o calendário de utilização serão definidos com base em estudos para a determinação das doses.

5.1.6. A eficácia das indicações propostas deve basear-se em resultados relevantes de estudos clínicos, por meio de parâmetros pertinentes do ponto de vista clínico para a utilização prevista. Em determinadas condições clínicas, poderá exigir-se um comprovativo da eficácia a longo prazo. Deve também apresentar-se a estratégia utilizada para avaliar a eficácia a longo prazo.

5.1.7. O plano de gestão dos riscos deve incluir uma estratégia para o acompanhamento a longo prazo da segurança e da eficácia.

5.1.8. No que diz respeito aos medicamentos combinados de terapia avançada, os estudos de segurança e eficácia devem ser concebidos para serem realizados no medicamento combinado no seu conjunto.

5.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**

5.2.1. *Estudos farmacocinéticos no ser humano:*

Os estudos farmacocinéticos no ser humano devem abranger os seguintes aspetos:

a) estudos sobre excreção que abordem a excreção dos medicamentos de terapia genética;

b) estudos sobre a biodistribuição;

c) estudos farmacocinéticos do medicamento e dos grupos de expressão genética (por exemplo, proteínas expressas ou assinaturas genómicas).

5.2.2. *Estudos farmacodinâmicos no ser humano*

Os estudos farmacodinâmicos no ser humano devem abordar a expressão e a função da sequência do ácido nucleico na sequência da administração do medicamento de terapia genética.

5.2.3. *Estudos de segurança*

Os estudos de segurança devem abranger os seguintes aspetos:

a) aparecimento de um vetor capaz de replicação;

b) aparecimento de novas estirpes;

c) rearranjo das sequências genómicas existentes;

d) proliferação neoplásica devido a mutagenicidade por inserção.

5.3. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia com células somáticas**

5.3.1. *Medicamentos de terapia com células somáticas em que o modo de ação se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas ativas definidas*

No que diz respeito aos medicamentos de terapia com células somáticas cujo modo de ação se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas ativas definidas, deve abordar-se, se possível, o perfil farmacocinético (em especial, a distribuição, a duração e a quantidade da expressão) dessas moléculas.

5.3.2. *Biodistribuição, persistência e enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas*

Durante o desenvolvimento clínico, devem abordar-se a biodistribuição, a persistência e o enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas.

5.3.3. *Estudos de segurança*

Os estudos de segurança devem abranger os seguintes aspetos:

a) distribuição e enxerto na sequência da administração;

b) enxerto ectópico;

c) transformação oncogénica e estabilidade da estirpe celular/tecidular.

5.4. **Requisitos específicos aplicáveis aos produtos da engenharia de tecidos**

5.4.1. *Estudos farmacocinéticos*

Quando os estudos farmacocinéticos convencionais não forem relevantes para os produtos da engenharia de tecidos, deverão abordar-se durante o desenvolvimento clínico a biodistribuição, a persistência e a degradação dos componentes do produto da engenharia de tecidos.

5.4.2. *Estudos farmacodinâmicos*

Os estudos farmacodinâmicos devem ser concebidos e adaptados tendo em conta as especificidades dos produtos da engenharia de tecidos. Devem apresentar-se elementos que demonstrem a comprovação do conceito e a cinética do produto por forma a obter a regeneração, a reparação ou a substituição pretendidas. Devem ser tidos em conta marcadores farmacodinâmicos adequados, relacionados com a estrutura e a função ou funções pretendidas.

5.4.3. *Estudos de segurança*

É aplicável o ponto 5.3.3.

Anexo III

CONDIÇÕES PARA A QUALIFICAÇÃO DE UMA PESSOA QUALIFICADA

1. A pessoa qualificada deve ser titular de um diploma universitário numa ou mais das seguintes disciplinas científicas: farmácia, medicina, medicina veterinária, química, química e tecnologia farmacêuticas, biologia.

2. A pessoa qualificada deve ter adquirido experiência prática a tempo inteiro durante pelo menos dois anos, numa ou mais empresas que sejam fabricantes autorizados, obtendo conhecimentos suficientes em matéria de fabrico, ensaios, cadeias de abastecimento, boas práticas de fabrico e sistemas de qualidade farmacêutica, bem como de processos regulamentares e de conteúdo dos dossiês para garantir a qualidade dos medicamentos.

3. A pessoa qualificada deve ser titular de um diploma, certificado ou outro título comprovativo de um ciclo de formação universitária ou de um ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa, abrangendo uma duração mínima de quatro anos de ensino teórico e prático numa das disciplinas científicas seguintes: farmácia, medicina, medicina veterinária, química, química e tecnologia farmacêuticas e biologia.

   Contudo, a duração mínima do ciclo de formação universitária pode ser de três anos e meio quando o ciclo de formação for seguido dum período de formação teórica e prática com a duração mínima de um ano incluindo um estágio de pelo menos seis meses numa farmácia aberta ao público e findar com um exame de nível universitário.

   Sempre que, num Estado-Membro, coexistam dois ciclos de formação universitária ou reconhecidos como equivalentes por esse Estado, em que um tenha a duração de quatro anos e o outro de três anos, o diploma, certificado ou outro título que comprove o ciclo de formação universitária ou reconhecido como equivalente de três anos é considerado como preenchendo a condição de duração prevista no primeiro parágrafo desde que os diplomas, certificados ou outros títulos que comprovem os dois ciclos de formação sejam reconhecidos como equivalentes por esse Estado.

   O ciclo de formação compreende um ensino teórico e prático e incide pelo menos nas matérias de base seguintes:

   a) Física experimental

   b) Química geral e inorgânica

   c) Química orgânica

   d) Química analítica

   e) Química farmacêutica, incluindo análise dos medicamentos

   f) Bioquímica geral e aplicada (médica)

   g) Fisiologia

   h) Microbiologia

   i) Farmacologia

   j) Tecnologia farmacêutica

   k) Toxicologia

   l) Farmacognosia (estudo da composição e dos efeitos das substâncias ativas naturais de origem vegetal ou animal).

   O ensino destas matérias deve ser ministrado por forma a permitir ao interessado assumir as obrigações especificadas no artigo 153.º.

   Caso certos diplomas, certificados ou outros títulos enumerados no primeiro parágrafo não respeitem os critérios fixados no presente número, a autoridade competente do Estado-Membro certificar-se-á de que o interessado fez prova de conhecimentos satisfatórios nas matérias em causa.

4. A pessoa qualificada deve ter adquirido experiência prática durante pelo menos dois anos, numa ou em várias empresas ou entidades sem fins lucrativos que tenham obtido uma autorização de fabrico de medicamentos, nas atividades de análise qualitativa dos medicamentos, de análise quantitativa das substâncias ativas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos.

5. Quem exercer num Estado-Membro as atividades da pessoa referida no artigo 152.º à data do começo de aplicação da Segunda Diretiva 75/319/CEE ([1]), sem satisfazer ao disposto no presente anexo, pode continuar a exercer essas atividades no interior da União.

6. O titular de um diploma, certificado ou outro título que comprove um ciclo de formação universitária ou ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa numa disciplina científica que o habilite a exercer as atividades da pessoa referida no artigo 48.º em conformidade com a legislação desse Estado-Membro, pode, se tiver começado a sua formação antes de 21 de maio de 1975, ser considerado qualificado para assumir nesse Estado-Membro o cargo da pessoa referida no artigo 152.º, na condição de ter exercido previamente durante pelo menos dois anos antes de 21 de maio de 1985 após a notificação da presente diretiva, em uma ou várias empresas ou entidades sem fins lucrativos titulares de uma autorização de fabrico, as seguintes atividades: fiscalização da produção ou atividades de análise qualitativa e quantitativa das substâncias ativas, assim como dos necessários ensaios e verificações sob a autoridade direta da pessoa referida no artigo 152.º para assegurar a qualidade dos medicamentos.

---

([1]) Segunda Diretiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas (JO L 147 de 9.6.1975, p. 13). A diretiva já não está em vigor.

Anexo IV

INFORMAÇÕES NA ROTULAGEM

A embalagem exterior ou, na sua falta, o acondicionamento primário de qualquer medicamento, deve conter as seguintes informações:

a) O nome do medicamento, inclusivamente em Braille, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica e, se for caso disso, a menção para lactentes, crianças ou adultos; quando o medicamento contenha um máximo de três substâncias ativas, deve ser incluída a denominação comum internacional (DCI)***, a menos que já faça parte do nome do medicamento,*** ou, se não existir, a denominação comum; **[Alt. 332]**

b) A composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas por unidade de dose ou, em função do modo de administração, para um volume ou peso determinados, expressa em termos das denominações comuns;

c) A forma farmacêutica e os conteúdos por peso, por volume ou por número de doses do medicamento;

d) A lista dos excipientes com ação ou efeito notórios previstos nas orientações pormenorizadas publicadas nos termos do artigo 68.º;

e) O modo e, se necessário, a via de administração. Deve ser previsto um espaço na embalagem que permita ao farmacêutico indicar a posologia prescrita;

f) Uma advertência especial indicando que o medicamento deve ser mantido fora do alcance e da vista das crianças;

g) Uma advertência especial, se for necessária, para o medicamento;

***g-A) No caso dos antimicrobianos, um aviso de que a utilização e eliminação indevidas do medicamento contribuem para a resistência antimicrobiana;*** **[Alt. 333]**

h) O prazo de validade explícito (mês/ano);

i) Precauções especiais de conservação, se necessário;

j) Precauções específicas relativas à eliminação de medicamentos não utilizados ou de resíduos de medicamentos, ~~segundo o caso,~~ bem como uma referência a qualquer sistema apropriado de recolha existente; **[Alt. 334]**

k) O nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, se for o caso, o nome do representante do titular por este designado;

l) O número da autorização de introdução no mercado do medicamento;

m) O número do lote de fabrico;

n) A indicação de utilização para os medicamentos não sujeitos a receita médica;

o) Em relação aos medicamentos que não sejam os medicamentos radiofarmacêuticos referidos no artigo 67.º, n.º 1, os dispositivos de segurança que permitem aos distribuidores por grosso e às pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público:

   i) verificar a autenticidade do medicamento, e

   ii) identificar cada embalagem,

      — bem como um dispositivo que permita verificar se a embalagem exterior foi adulterada.

Anexo V

CONTEÚDO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

O resumo das características do medicamento deve incluir, pela ordem que se segue, as seguintes informações:

1) Nome do medicamento, seguido da dosagem e da forma farmacêutica.

2) Composição qualitativa e quantitativa em termos de substâncias ativas e do excipiente, cujo conhecimento é essencial para uma correta administração do medicamento. Será utilizada a habitual denominação comum ou descrição química.

3) Forma farmacêutica.

4) Informações clínicas:

   a) Indicações terapêuticas;

   b) Posologia e modo de administração para os adultos e, quando necessário, para as crianças;

   c) Contra-indicações;

   d) Advertências e precauções especiais de utilização e, no caso de medicamentos imunológicos, quaisquer precauções especiais que devam ser tomadas pelas pessoas que manuseiam esses medicamentos e os administram aos doentes, bem como quaisquer precauções que devam eventualmente ser tomadas pelo doente;

   e) Interações medicamentosas e outras formas de interação;

   f) Utilização durante a gravidez e a lactação;

   g) Efeitos sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas;

   h) Efeitos indesejáveis;

   i) Sobredosagem (sintomas, medidas de emergência, antídotos).

5) Propriedades farmacológicas:

   a) Propriedades farmacodinâmicas;

   b) Propriedades farmacocinéticas;

   c) Dados de segurança não clínicos.

6) Informações farmacêuticas:

   a) Lista de excipientes;

   b) Incompatibilidades graves;

   c) Prazo de validade, se necessário após reconstituição do medicamento ou quando o acondicionamento primário é aberto pela primeira vez;

   d) Precauções especiais de conservação;

   e) Natureza e conteúdo do recipiente;

   f) Precauções especiais para a eliminação de medicamentos utilizados ou de resíduos derivados desses medicamentos, ~~caso existam~~***bem como qualquer sistema apropriado de recolha existente***. No caso de medicamentos antimicrobianos, para além das precauções, uma advertência de que a eliminação inadequada do medicamento contribui para a resistência aos antimicrobianos. **[Alt. 335]**

7) Titular da autorização de introdução no mercado.

8) Números das autorizações de introdução no mercado.

9) Data da primeira autorização ou da renovação da autorização de introdução no mercado.

10) Data de revisão do texto.

11) Para os medicamentos radiofarmacêuticos, pormenores completos sobre a dosimetria interna das radiações.

12) Para os medicamentos radiofarmacêuticos, instruções complementares pormenorizadas para a preparação extemporânea e o controlo de qualidade desta preparação e, se for caso disso, para o período máximo de armazenamento durante o qual qualquer preparação intermédia, tal como uma substância eluída ou o produto radiofarmacêutico pronto para ser utilizado, corresponde às especificações previstas.

Para obter uma autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 9.º a 12.º e subsequentes variações, não é necessário incluir as partes do resumo das características do medicamento de referência que se referem às indicações ou à dosagem que ainda estão abrangidas pelo direito de patentes na altura da comercialização do medicamento genérico ou biossimilar.

Anexo VI

CONTEÚDO DO FOLHETO INFORMATIVO

O folheto informativo deve conter, pela ordem que se segue, as seguintes informações:

1) No que respeita à identificação do medicamento:

   a) O nome do medicamento, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica e, se for caso disso, a menção para lactentes, crianças ou adultos. A denominação comum deve ser incluída se o medicamento contiver apenas uma única substância ativa e o seu nome for um nome de fantasia;

   b) O grupo farmacoterapêutico ou o tipo de atividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente.

2) As indicações terapêuticas.

***2-A) Uma secção de informações essenciais que reflita os resultados das consultas com organizações de doentes para assegurar a legibilidade, clareza e facilidade de utilização do folheto informativo.*** **[Alt. 336]**

3) A enumeração das informações necessárias antes da tomada do medicamento:

   a) Contraindicações;

   b) Precauções de utilização adequadas;

   c) Interações medicamentosas e outras (por exemplo: álcool, tabaco, alimentos) suscetíveis de afetar a ação do medicamento;

   d) Advertências especiais.

4) As habituais instruções necessárias à sua boa utilização, especialmente:

   a) A dosagem;

   b) O modo e, se necessário, a via de administração ***e, se for caso disso, uma descrição do dispositivo de medição ou de distribuição, bem como as etapas relevantes da preparação e administração do medicamento***; **[Alt. 337]**

   c) A frequência de administração, especificando, se necessário, o momento em que o medicamento pode ou deve ser administrado;

      — e, se for caso disso, em função da natureza do produto:

   d) A duração do tratamento, quando deva ser limitada;

   e) As medidas a tomar em caso de sobredosagem (por exemplo, sintomas, procedimentos de emergência);

   f) A atitude a adotar, caso não tenham sido tomadas uma ou mais doses;

   g) A indicação, se necessário, de que existe o risco de um síndroma de privação;

   h) Uma recomendação específica para consultar o médico ou o farmacêutico para qualquer esclarecimento sobre a utilização do medicamento.

5) Uma descrição das reações adversas que podem manifestar-se aquando da utilização normal do medicamento e, se necessário, as medidas a tomar.

6) Referências ao seguinte:

   a) O prazo de validade indicado no rótulo, com uma advertência contra a utilização do medicamento após essa data;

   b) Quando adequado, precauções especiais de conservação;

   c) Quando adequado, uma advertência respeitante a certos sinais visíveis de deterioração;

   d) A composição qualitativa completa (em substâncias ativas e excipientes), bem como a composição quantitativa em substâncias ativas, utilizando as denominações comuns, para cada apresentação do medicamento;

e) A forma farmacêutica e o conteúdo em peso, volume ou unidades de dose, para cada apresentação do medicamento;

f) Informações sobre o local onde o folheto está disponível em formatos acessíveis às pessoas com deficiência;

g) O nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, se aplicável, o nome dos seus representantes designados nos Estados-Membros;

h) O nome e endereço do fabricante.

7) A data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez.

8) No caso dos antimicrobianos, um aviso de que a utilização e eliminação indevidas do medicamento contribuem para a resistência antimicrobiana.

A lista estabelecida no ponto 3 deve:

a) Ter em conta a situação especial de certas categorias de utilizadores (crianças, mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, adultos mais velhos, pessoas com determinadas patologias específicas e pessoas com deficiências);

b) Mencionar, se for caso disso, os possíveis efeitos do tratamento na capacidade de conduzir veículos ou de manipular determinadas máquinas;

c) Incluir uma lista dos excipientes cujo conhecimento seja importante para uma utilização eficaz e segura do medicamento e que esteja prevista nas orientações pormenorizadas referidas no artigo 77.º.

***O folheto informativo pode também incluir informação sobre a importância da adesão à terapêutica e sobre o apoio à adesão disponível no Estado-Membro.*** **[Alt. 338]**

Anexo VII

DOMÍNIOS PARA OS QUADROS ADAPTADOS REFERIDOS NO ARTIGO 28.º

Medicamentos que contenham fagos, nos casos em que o medicamento tenha uma composição variável em função do contexto clínico específico.

Anexo VIII

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 2.º, n.º 1 | | Artigo 1.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 2.º, n.º 2 | | Artigo 1.º, n.º 4 |
| Artigo 2.º, n.º 3 | | Artigo 1.º, n.º 3, e artigo 142.º, n.º 1, segunda frase |
| Artigo 3.º, n.ºs 1, 2 e 3 | | Artigo 1.º, n.º 5, alíneas a), b) e c) |
| Artigo 3.º, n.º 7 | | Artigo 2.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 4.º, n.º 4 | | Artigo 1.º, n.º 10, alínea a) |
| Artigo 110.º | | Artigo 1.º, n.º 7 |
| Artigo 4.º, n.º 3 | | Artigo 1.º, n.º 9 |
| Artigo 4.º, n.º 5 | | Artigo 1.º, n.º 8 |
| Artigo 5.º, n.º 1 | | Artigo 3.º, n.º 1 |
| Artigo 5.º, n.º 2 | | Artigo 3.º, n.º 2 |
| Artigo 5.º, n.º 3 | | Artigo 3.º, n.º 3 |
| Artigo 5.º, n.º 4 | | Artigo 3.º, n.º 4 |
| Artigo 6.º, n.º 1 | | Artigo 5.º |
| Artigo 6.º, n.º 2 | | Artigo 16.º, n.º 1 |
| Artigo 7.º | | Artigo 16.º, n.º 2 |
| Artigo 6.º, n.º 1 | | Artigo 5.º, n.º 1 |
| Artigo 8.º, n.º 3 | | Artigo 6.º, n.º 2 e anexo I |
| Artigo 8.º, n.º 3, segundo e terceiro parágrafos | | Artigo 6.º, n.ºs 3 e 4 |
| | Artigos 7.º e 8.º | Artigo 6.º, n.º 5 |
| | Artigo 9.º | Artigo 6.º, n.º 6 |
| Artigo 12.º | | Artigo 7.º |
| Artigo 10.º, n.º 1, primeiro parágrafo | | Artigo 9.º, n.º 1 |
| Artigo 10.º, n.º 2, alínea b), terceira frase | | Artigo 9.º, n.º 3, segundo parágrafo |
| Artigo 10.º, n.º 1, terceiro parágrafo | | Artigo 9.º, n.º 3 |
| Artigo 10.º, n.º 2, alínea b), segunda frase | | Artigo 9.º, n.º 4 |
| Artigo 10.º, n.º 3 | | Artigo 10.º |
| Artigo 10.º, n.º 4 | | Artigo 11.º |
| Artigo 10.º-A | | Artigo 13.º |
| Artigo 10.º-C | | Artigo 14.º |
| Artigo 17.º, n.º 1, primeiro parágrafo | | Artigo 30.º |
| Artigo 17.º, n.º 1, segundo parágrafo | | Artigo 33.º, n.ºs 1 e 2, artigo 35.º |
| Artigo 17.º, n.º 2 | | Artigo 33.º, n.º 3 |
| Artigo 18.º | | Artigo 33.º, n.º 4 |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 19.º, n.º 1 | | Artigo 29.º, n.º 1, alíneas a), b) e c) |
| | Artigo 23.º, n.º 1 | Artigo 48.º, n.ºs 1 e 2 |
| | Artigo 23.º, n.º 2, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) e b) | Artigo 48.º, n.º 3 |
| | Artigo 23.º, n.º 2, segundo parágrafo | Artigo 48.º, n.º 4 |
| | Artigo 23.º, n.º 3, segundo parágrafo | Artigo 48.º, n.º 5 |
| | Artigo 24.º | Artigo 48.º, n.º 6 |
| | Artigo 28.º, n.º 1, segundo parágrafo | Artigo 49.º, n.º 1 |
| | Artigo 28.º, n.º 2 | Artigo 49.º, n.º 2 |
| | Artigo 28.º, n.º 3, primeira frase | Artigo 49.º, n.º 3 |
| | Artigo 29.º, terceiro parágrafo | Artigo 49.º, n.º 4 |
| Artigo 20.º, primeiro parágrafo | | Artigo 8.º |
| Artigo 21.º | | Artigo 43.º |
| Artigo 21.º-A, primeiro parágrafo | | Artigo 44.º, n.º 1, alíneas a) a f) |
| Artigo 21.º-A, segundo parágrafo | | Artigo 44.º, n.º 2 |
| Artigo 22.º | | Artigo 45.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 26.º, n.º 1 | | Artigo 47.º, n.º 1, alíneas a), b) e c) |
| Artigo 26.º, n.ºs 2 e 3 | | Artigo 47.º, n.ºs 2 e 3 |
| Artigo 6.º, n.º 1-A | | Artigo 56.º, n.º 1 |
| Artigo 23.º-A, primeiro parágrafo | | Artigo 56.º, n.º 2 |
| Artigo 8.º, n.º 2 | | Artigo 56.º, n.º 6 |
| Artigo 23.º-A, terceiro parágrafo | | Artigo 56.º, n.º 9 |
| Artigo 25.º | | Artigo 61.º |
| Artigo 70.º | | Artigo 50.º |
| Artigo 71.º, n.º 1 | | Artigo 51.º, n.º 1, alíneas a) a d) |
| Artigo 71.º, n.º 2 | | Artigo 51.º, n.º 3 |
| Artigo 71.º, n.º 3 | | Artigo 51.º, n.º 4 |
| Artigo 71.º, n.ºs 4 e 5 | | Artigo 51.º, n.ºs 5 e 6 |
| Artigo 72.º | | Artigo 52.º |
| Artigo 73.º | | Artigo 53.º |
| Artigo 74.º | | Artigo 54.º |
| Artigo 74.º-A | | Artigo 55.º |
| Artigo 11.º, primeiro parágrafo, frase introdutória | | Artigo 62.º, n.º 1 |
| Artigo 11.º, segundo parágrafo | | Artigo 62.º, n.º 2 |
| Artigo 11.º, quarto parágrafo | | Artigo 62.º, n.º 3 |
| Artigo 58.º | | Artigo 63.º, n.º 1 |
| Artigo 63.º, n.º 2, primeiro parágrafo, primeira frase | | Artigo 63.º, n.º 2 |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 58.º | | Artigo 63.º, n.º 4 |
| Artigo 59.º, n.º 1, primeiro parágrafo, frase introdutória | | Artigo 64.º, n.º 1 |
| Artigo 59.º, n.º 1, terceiro parágrafo | | Artigo 64.º, n.º 2 |
| Artigo 59.º, n.º 3 | | Artigo 64.º, n.º 3 |
| Artigo 54.º, frase introdutória | | Artigo 65.º, n.º 1 |
| Artigo 54.º-A | | Artigo 67.º |
| Artigo 66.º | | Artigo 68.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 67.º | | Artigo 68.º, n.º 4 |
| Artigo 56.º | | Artigo 70.º |
| Artigo 56.º-A | | Artigo 71.º |
| Artigo 57.º | | Artigo 72.º |
| Artigo 62.º | | Artigo 73.º |
| Artigo 63.º, n.º 1, primeiro e segundo parágrafos | | Artigo 74.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 63.º, n.º 2, primeiro parágrafo, segunda frase | | Artigo 74.º, n.º 3 |
| Artigo 63.º, n.º 3, segunda frase | | Artigo 74.º, n.º 4 |
| Artigo 63.º, n.º 3, primeira frase | | Artigo 75.º, frase introdutória e alíneas a) e b) |
| Artigo 61.º | | Artigo 76.º |
| Artigo 60.º | | Artigo 78.º |
| Artigo 64.º | | Artigo 79.º |
| Artigo 65.º | | Artigo 77.º |
| Artigo 10.º, n.º 5 | | Artigo 81.º, n.º 2, alínea d) |
| Artigo 10.º, n.º 6 | | Artigo 85.º |
| Artigo 27.º | | Artigo 37.º |
| Artigo 28.º, n.º 1 | | Artigo 34.º, n.ºs 1 e 2, artigo 36.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 28.º, n.º 2 | | Artigo 36.º, n.ºs 5 e 6 |
| Artigo 28.º, n.º 3 | | Artigo 34.º, n.º 5 |
| Artigo 28.º, n.ºs 4 e 5 | | Artigo 34.º, n.ºs 6 e 7, artigo 36.º, n.ºs 6 e 8 |
| Artigo 29.º, n.ºs 1, 2 e 3 | | Artigo 38.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 29.º, n.º 4, primeira frase | | Artigo 38.º, n.º 4 |
| Artigo 29.º, n.º 6 | | Artigo 38.º, n.º 5 |
| Artigo 30.º, n.º 1 | | Artigo 39.º |
| Artigo 30.º, n.º 2 | | Artigo 40.º |
| Artigo 32.º, n.ºs 1, 2 e 3 | | Artigo 41.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 32.º, n.º 4, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) a d) | | Artigo 41.º, n.º 4, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) a d) |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 32.º, n.º 4, segundo e terceiro parágrafos | | Artigo 41.º, n.º 4, segundo e terceiro parágrafos |
| Artigo 32.º, n.º 5 | | Artigo 41.º, n.º 5 |
| Artigo 33.º | | Artigo 42.º |
| Artigo 81.º, terceiro parágrafo | | Artigo 56.º, n.º 3, segundo parágrafo |
| | Artigo 33.º | Artigo 59.º |
| | Artigo 35.º | Artigo 60.º |
| Artigo 34.º | | Artigo 42.º |
| | Artigo 36.º, n.º 1 | Artigo 86.º, n.º 1 |
| | Artigo 36.º, n.º 2 | Artigo 86.º, n.º 2 |
| | Artigo 36.º, n.º 3 | Artigo 86.º, n.º 3 |
| | Artigo 36.º, n.º 5 | Artigo 86.º, n.º 4 |
| Artigo 22.º-A, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) e b) | | Artigo 87.º, n.º 1, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) e b) |
| Artigo 22.º-A, segundo parágrafo | | Artigo 87.º, n.º 1, segundo parágrafo |
| Artigo 22.º-A, n.ºs 2 e 3 | | Artigo 87.º, n.ºs 2 e 3 |
| Artigo 22.º-B | | Artigo 88.º |
| Artigo 22.º-C | | Artigo 89.º |
| Artigo 23.º, n.ºs 1, 2 e 3 | | Artigo 90.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 23.º, n.º 4, primeiro parágrafo | | Artigo 90.º, n.º 4, primeira frase |
| Artigo 23.º, n.º 4, segundo parágrafo | | Artigo 90.º, n.º 5 |
| Artigo 23.º-B, n.º 1 | | Artigo 92.º, n.º 2 |
| Artigo 23.º-B, n.º 2 | | Artigo 92.º, n.º 3, primeira e segunda frases |
| Artigo 23.º-B, n.º 2-A | | Artigo 92.º, n.º 4, frase introdutória e alíneas a) e b) |
| Artigo 35.º | | Artigo 93.º |
| | Artigo 45.º, n.º 1 | Artigo 94.º, n.º 1 |
| | Artigo 46.º, n.º 3 | Artigo 94.º, n.º 3 |
| | Artigo 46.º, n.º 4 | Artigo 94.º, n.º 4 |
| | Artigo 46.º, n.º 5 | Artigo 94.º, n.º 5 |
| Artigo 31.º, n.º 1, primeiro parágrafo | | Artigo 95.º, n.º 1, primeiro parágrafo, primeira frase |
| | | Artigo 95.º, n.º 1, primeiro parágrafo, segunda frase |
| Artigo 31.º, n.º 1, segundo a quinto parágrafos | | Artigo 95.º, n.º 1, segundo a quinto parágrafos |
| Artigo 31.º, n.ºs 2, 3 e 4 | | Artigo 95.º, n.ºs 2, 3 e 4 |
| Artigo 101.º | | Artigo 96.º |
| Artigo 102.º, primeiro parágrafo, alíneas a) a e) | | Artigo 97.º, n.º 1 |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 102.º, segundo parágrafo | | Artigo 97.º, n.º 2 |
| Artigo 103.º | | Artigo 98.º |
| Artigo 104.º, n.ºs 1 e 2 | | Artigo 99.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 104.º, n.º 3, primeiro parágrafo | | Artigo 99.º, n.º 4 |
| Artigo 104.º, n.º 3, segundo parágrafo | | Artigo 99.º, n.º 5 |
| Artigo 104.º, n.º 4 | | Artigo 99.º, n.º 6 |
| Artigo 104.º-A | | Artigo 100.º |
| Artigo 105.º | | Artigo 101.º |
| Artigo 106.º | | Artigo 102.º, n.º 1, frase introdutória e alíneas a) a c), e) |
| Artigo 107.º-L | | Artigo 103.º |
| Artigo 106.º-A | | Artigo 104.º |
| Artigo 107.º | | Artigo 105.º, n.ºs 1 a 5 |
| Artigo 107.º-A, n.º 1, primeiro parágrafo, primeira frase | | Artigo 106.º, n.º 1, primeiro parágrafo, primeira frase |
| Artigo 107.º-A, n.º 1, primeiro parágrafo, segunda frase | | Artigo 106.º, n.º 1, primeiro parágrafo, terceira frase |
| Artigo 107.º-A, n.º 1, segundo parágrafo | | Artigo 106.º, n.º 1, segundo parágrafo |
| Artigo 107.º-A, n.ºs 2 a 6 | | Artigo 106.º, n.ºs 2 a 6 |
| Artigo 107.º-B, n.º 1, primeiro parágrafo | | Artigo 107.º, n.º 1, primeiro parágrafo |
| Artigo 107.º-B, n.º 1, segundo e terceiro parágrafos | | Artigo 107.º, n.º 2 |
| Artigo 107.º-B, n.ºs 2 e 3 | | Artigo 107.º, n.ºs 3 e 4 |
| Artigo 107.º-C | | Artigo 108.º |
| Artigo 107.º-D | | Artigo 109.º |
| Artigo 107.º-E | | Artigo 110.º |
| Artigo 107.º-F | | Artigo 111.º |
| Artigo 107.º-G | | Artigo 112.º |
| Artigo 107.º-H | | Artigo 113.º |
| Artigo 107.º-I | | Artigo 114.º |
| Artigo 107.º-J | | Artigo 115.º |
| Artigo 107.º-K | | Artigo 116.º |
| Artigo 107.º-M | | Artigo 117.º |
| Artigo 107.º-N | | Artigo 118.º |
| Artigo 107.º-O | | Artigo 119.º |
| Artigo 107.º-P | | Artigo 120.º |
| Artigo 107.º-Q | | Artigo 121.º |
| Artigo 108.º | | Artigo 122.º |
| Artigo 108.º-A | | Artigo 123.º |
| Artigo 108.º-B | | Artigo 124.º |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 13.º | | Artigo 125.º |
| Artigo 14.º | | Artigo 126.º |
| Artigo 15.º | | Artigo 127.º |
| Artigo 39.º | | Artigo 128.º |
| Artigo 68.º | | Artigo 129.º |
| Artigo 69.º | | Artigo 130.º |
| Artigo 100.º | | Artigo 131.º |
| Artigo 124.º | | Artigo 132.º |
| Artigo 16.º, n.ºs 1 e 2 | | Artigo 133.º |
| Artigo 16.º, n.º 3, artigos 53.º, 85.º e 119.º | | Artigo 133.º, n.º 3 |
| Artigo 16.º-A | | Artigo 134.º |
| Artigo 16.º-B | | Artigo 135.º |
| Artigo 16.º-C | | Artigo 136.º |
| Artigo 16.º-D | | Artigo 137.º |
| Artigo 16.º-E | | Artigo 138.º |
| Artigo 16.º-F | | Artigo 139.º |
| Artigo 16.º-G | | Artigo 140.º |
| Artigo 16.º-H, n.º 1 | | Artigo 141.º, n.º 1 |
| Artigo 16.º-H, n.º 2 | | Artigo 141.º, n.º 2, primeiro e segundo parágrafos |
| Artigo 16.º-H, n.º 2, quinto parágrafo | | Artigo 141.º, n.º 2, terceiro parágrafo |
| Artigo 16.º-H, n.ºs 3 e 4 | | Artigo 141.º, n.ºs 3 e 4 |
| Artigo 40.º, n.º 1 | | Artigo 142.º, n.º 1 |
| Artigo 40.º, n.º 2, primeiro parágrafo | | Artigo 142.º, n.º 2 |
| Artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo | | Artigo 142.º, n.º 3, frase introdutória e alínea a) |
| Artigo 40.º, n.º 3 | | Artigo 142.º, n.º 4 |
| Artigo 40.º, n.º 4 | | Artigo 142.º, n.º 5 |
| Artigo 41.º, primeiro parágrafo | | Artigo 143.º, n.º 1, frase introdutória e alíneas a), b) e c) |
| Artigo 41.º, segundo parágrafo | | Artigo 143.º, n.º 2 |
| Artigo 42.º | | Artigo 144.º, n.º 1, primeiro parágrafo, artigo 144.º, n.ºs 2 e 3 |
| Artigo 43.º | | Artigo 144.º, n.º 1, segundo parágrafo |
| Artigo 44.º | | Artigo 145.º |
| Artigo 45.º | | Artigo 146.º |
| Artigo 46.º | | Artigo 147.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 47.º-A | | Artigo 149.º |
| Artigo 52.º-B, n.º 1 | | Artigo 150.º, n.º 1 |
| Artigo 118.º-B | | Artigo 150.º, n.º 2 |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 52.º-B, n.º 2 | | Artigo 150.º, n.º 3 |
| Artigo 48.º, n.ºs 1 e 2 | | Artigo 151.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 49.º, n.º 1 | | Artigo 152.º, n.º 1 |
| Artigo 51.º | | Artigo 153.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 52.º | | Artigo 154.º |
| Artigo 52.º-A | | Artigo 157.º |
| Artigo 47.º, primeiro a quarto parágrafos | | Artigo 160.º |
| Artigo 47.º, quinto parágrafo | | Artigo 161.º |
| Artigo 127.º | | Artigo 155.º |
| Artigo 46.º-A | | Artigo 156.º |
| Artigo 52.º-A | | Artigo 157.º |
| Artigo 46.º-B, n.ºs 1, 2 e 3 | | Artigo 158.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 46.º-B, n.º 4 | | Artigo 158.º, n.º 4 |
| Artigo 111.º-B | | Artigo 159.º |
| Artigo 76.º | | Artigo 162.º |
| Artigo 77.º | | Artigo 163.º |
| Artigo 78.º | | Artigo 165.º, n.º 1, segunda frase |
| Artigo 79.º | | Artigo 164.º |
| Artigo 80.º | | Artigo 166.º, n.ºs 1 a 4 |
| Artigo 81.º | | Artigo 167.º |
| Artigo 82.º | | Artigo 168.º |
| Artigo 83.º | | Artigo 169.º |
| Artigo 85.º-A | | Artigo 170.º |
| Artigo 85.º-B, n.º 1 | | Artigo 171.º, n.º 1 |
| Artigo 85.º-B, n.º 2, primeiro e terceiro parágrafos | | Artigo 171.º, n.º 2 |
| Artigo 85.º-B, n.ºs 3 e 4 | | Artigo 171.º, n.ºs 3 e 4 |
| Artigo 85.º-C, n.ºs 1 e 2 | | Artigo 172.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 85.º-C, n.º 6 | | Artigo 172.º, n.º 3 |
| Artigo 85.º-C, n.º 3 | | Artigo 173.º, n.ºs 1 e 2 |
| Artigo 85.º-C, n.º 4 | | Artigo 174.º, n.º 1 |
| Artigo 85.º-C, n.º 5 | | Artigo 174.º, n.º 2 |
| Artigo 85.º-D | | Artigo 174.º, n.º 3 |
| Artigo 86.º | | Artigo 175.º |
| Artigo 87.º | | Artigo 176.º, n.ºs 1, 2 e 3 |
| Artigo 88.º | | Artigo 177.º |
| Artigo 89.º | | Artigo 178.º |
| Artigo 90.º | | Artigo 179.º |
| Artigo 91.º | | Artigo 180.º |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 92.º | | Artigo 181.º |
| Artigo 93.º | | Artigo 182.º |
| Artigo 94.º | | Artigo 183.º |
| Artigo 95.º | | Artigo 184.º |
| Artigo 96.º, n.º 1 | | Artigo 185.º, n.º 1 |
| Artigo 96.º, n.º 2 | | Artigo 185.º, n.º 3 |
| Artigo 97.º | | Artigo 186.º |
| Artigo 98.º | | Artigo 187.º |
| Artigo 111.º, n.º 1 | | Artigo 188.º, n.ºs 1, 2 e 6 |
| Artigo 111.º, n.º 1-A | | Artigo 188.º, n.º 3, alínea a) |
| Artigo 111.º, n.º 1-B, primeiro parágrafo | | Artigo 188.º, n.º 3, alínea b) |
| Artigo 111.º, n.º 1-B, segundo parágrafo, alíneas a) e b) | | Artigo 188.º, n.º 5, alíneas b), d) e f) |
| Artigo 111.º, n.º 1-C | | Artigo 188.º, n.º 6 |
| Artigo 111.º, n.º 1-D | | Artigo 188.º, n.º 5, alínea g) |
| Artigo 111.º, n.º 1-G | | Artigo 188.º, n.º 7 |
| Artigo 111.º, n.º 1-H | | Artigo 188.º, n.º 8 |
| Artigo 111.º, n.º 3, primeiro parágrafo | | Artigo 188.º, n.º 9 |
| Artigo 111.º, n.º 3, segundo parágrafo | | Artigo 188.º, n.º 10 |
| Artigo 111.º, n.º 3, terceiro parágrafo | | Artigo 188.º, n.º 11 |
| Artigo 111.º, n.º 4 | | Artigo 188.º, n.º 12 |
| Artigo 111.º, n.º 5, primeiro parágrafo | | Artigo 188.º, n.º 13 |
| Artigo 111.º, n.º 6 | | Artigo 188.º, n.º 15 |
| Artigo 111.º, n.º 7 | | Artigo 188.º, n.º 16 |
| Artigo 111.º, n.º 8 | | Artigo 188.º, n.º 17 |
| Artigo 111.º-A, primeiro parágrafo | | Artigo 190.º, n.º 1 |
| Artigo 111.º-A, segundo parágrafo | | Artigo 190.º, n.º 2 |
| Artigo 112.º | | Artigo 191.º |
| Artigo 113.º | | Artigo 192.º |
| Artigo 114.º | | Artigo 193.º |
| Artigo 115.º | | Artigo 194.º |
| Artigo 116.º, primeiro parágrafo | | Artigo 195.º, n.º 1 |
| Artigo 116.º, segundo e terceiro parágrafos | | Artigo 195.º, n.ºs 3 e 4 |
| Artigo 118.º, n.º 1 | | Artigo 195.º, n.º 5 |
| Artigo 117.º, n.º 1 | | Artigo 196.º, n.º 1, frase introdutória e alíneas a) a e) |
| Artigo 117.º, n.ºs 2 e 3 | | Artigo 196.º, n.ºs 2 e 3 |
| Artigo 117.º-A, n.ºs 1 a 3 | | Artigo 197.º |
| Artigo 118.º, n.º 2 | | Artigo 198.º |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 126.º | | Artigo 199.º |
| Artigo 118.º-A | | Artigo 206.º |
| Artigo 118.º-C | | Artigo 201.º, n.º 2 |
| Artigo 122.º | | Artigo 202.º |
| Artigo 123.º | | Artigo 203.º |
| Artigo 125.º | | Artigo 204.º |
| Artigo 126.º-A, n.ºs 1 a 4 | | Artigo 205.º |
| Artigo 126.º-B | | Artigo 208.º |
| Artigo 127.º-B | | Artigo 207.º |
| Artigo 5.º-A | | Artigo 209.º, n.º 1 |
| Artigo 8.º, n.º 2-A, n.º 2-B, primeiro parágrafo | | Artigo 209.º, n.º 2, primeiro parágrafo |
| Artigo 8.º, n.º 2-B, segundo parágrafo | | Artigo 209.º, n.º 2, segundo parágrafo |
| Artigo 18.º-A, n.ºs 1 e 2 | | Artigo 209.º, n.ºs 3 e 4 |
| Artigo 20.º, segundo parágrafo | | Artigo 209.º, n.º 5 |
| Artigo 40.º, n.º 1-A, primeiro parágrafo | | Artigo 209.º, n.º 6 |
| Artigo 40.º, n.º 3-A | | Artigo 209.º, n.º 7 |
| Artigo 48.º, n.º 3 | | Artigo 209.º, n.º 8 |
| Artigo 104.º, n.º 3, terceiro parágrafo | | Artigo 209.º, n.º 9 |
| Artigo 127.º-D, n.º 1 | | Artigo 209.º, n.º 10 |
| Artigo 111.º-C | | Artigo 210.º |
| Artigo 8.º, n.º 2-B | | Artigo 211.º, n.º 1 |
| Artigo 20.º, segundo parágrafo | | Artigo 211.º, n.º 2 |
| Artigo 40.º, n.º 1-A | | Artigo 211.º, n.º 3 |
| Artigo 40.º, n.º 3-A | | Artigo 211.º, n.º 4 |
| Artigo 126.º-C | | Artigo 211.º, n.º 5 |
| Artigo 127.º-D | | Artigo 211.º, n.º 9 |
| Artigo 127.º-C | | Artigo 212.º |
| Artigo 120.º | | Artigo 213.º |
| Artigo 121.º, n.º 1 | | Artigo 214.º, n.º 1 |
| Artigo 121.º, n.º 2, primeiro parágrafo | | Artigo 214.º, n.º 2 |
| Artigo 121.º, n.º 3, primeiro parágrafo | | Artigo 214.º, n.º 3 |
| Artigo 121.º, n.º 4 | | Artigo 214.º, n.º 4 |
| Artigo 121.º-A | | Artigo 215.º |
| Artigo 8.º, n.º 3, alíneas a) a c) | | Anexo I, pontos 1, 2 e 3 |
| Artigo 8.º, n.º 3, alíneas d) a i) | | Anexo I, pontos 6 a 12 |
| Artigo 8.º, n.º 3, alíneas i-A) a m) | | Anexo I, pontos 14 a 20 |
| Artigo 9.º | | Anexo I, ponto 22 |
| Anexo I | | Anexo II |
| Artigo 49.º, n.º 2 | | Anexo IV, ponto 1 |

| Diretiva 2001/83/CE | Regulamento (CE) n.º 1901/2006 | Presente diretiva |
|---|---|---|
| Artigo 49.º, n.º 2 | | Anexo IV, ponto 4 |
| Artigo 49.º, n.º 3, primeiro parágrafo | | Anexo IV, ponto 5 |
| Artigo 50.º, n.º 1 | | Anexo IV, ponto 6 |
| Artigo 50.º, n.º 2, primeiro parágrafo | | Anexo IV, ponto 7 |
| Artigo 54.º | | Artigo 65.º; Anexo V |
| Artigo 11.º | | Anexo VI |
| Artigo 59.º | | Anexo VII, pontos 1 a 7 |