Este documento constitui um instrumento de documentação e não vincula as instituições

►**B** **DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**
de 6 de Novembro de 2001
Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano

(JO L 311 de 28.11.2001, p. 67)

Alterada por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
►**M1**	Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Janeiro de 2003	L 33	30	8.2.2003
►**M2**	Directiva 2003/63/CE da Comissão de 25 de Junho de 2003	L 159	46	27.6.2003

▼B

DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 6 de Novembro de 2001

Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 95.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social ([1]),

Deliberando nos termos do artigo 251.º do Tratado ([2]),

Considerando o seguinte:

(1) A Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas ([3]), a Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas ([4]), a Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas ([5]), a Directiva 89/342/CEE do Conselho, de 3 de Maio de 1989 que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, e que estabelece disposições complementares para os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas ou soros e alergénios ([6]), a Directiva 89/343/CEE do Conselho, de 3 de Maio de 1989, que amplia o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, e prevê disposições complementares para os medicamentos radiofarmacêuticos ([7]), a Directiva 89/381/CEE do Conselho, de 14 de Julho de 1989, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposições especiais para os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos ([8]), a Directiva 92/25/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano ([9]), a Directiva 92/26/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à classificação dos medicamentos para uso humano ([10]), a Directiva 92/27/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à rotulagem e à bula dos medicamentos para uso humano ([11]), a Directiva 92/28/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à publicidade dos medicamentos para

([1]) JO C 368 de 20.12.1999, p. 3.
([2]) Parecer do Parlamento Europeu de 3 de Julho de 2001 (ainda não publicado no Jornal Oficial) e decisão do Conselho de 27 de Setembro de 2001.
([3]) JO 22 de 9.2.1965, p. 369/65. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE (JO L 214 de 24.8.1993, p. 22).
([4]) JO L 147 de 9.6.1975, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/83/CE da Comissão (JO L 243 de 15.9.1999, p. 9).
([5]) JO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2000/38/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 28).
([6]) JO L 142 de 25.5.1989, p. 14.
([7]) JO L 142 de 25.5.1989, p. 16.
([8]) JO L 181 de 28.6.1989, p. 44.
([9]) JO L 113 de 30.4.1992, p. 1.
([10]) JO L 113 de 30.4.1992, p. 5.
([11]) JO L 113 de 30.4.1992, p. 8.

▼B

uso humano ([1]), e a Directiva 92/73/CEE do Conselho, de 22 de Setembro de 1992, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes aos medicamentos e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos homeopáticos ([2]), foram por diversas vezes alteradas de modo substancial. É conveniente, por uma questão de lógica e clareza, proceder à codificação das referidas directivas num único texto.

(2) Toda a regulamentação em matéria de produção, de distribuição ou de utilização de medicamentos deve ter por objectivo essencial garantir a protecção da saúde pública.

(3) Todavia, este objectivo deve ser atingido por meios que não possam travar o desenvolvimento da indústria farmacêutica e o comércio de medicamentos na Comunidade.

(4) As disparidades entre certas disposições nacionais, e nomeadamente as disposições relativas aos medicamentos, com excepção das substâncias ou composições que são géneros alimentícios, alimentos destinados aos animais ou produtos de higiene, têm por efeito entravar o comércio de medicamentos na Comunidade e têm, devido a este facto, uma incidência directa sobre o funcionamento do mercado interno.

(5) Importa, por conseguinte, eliminar estes entraves. Para atingir este objectivo, é necessária uma aproximação das disposições em causa.

(6) Para reduzir as disparidades que subsistem, importa, por um lado, determinar as regras relativas ao controlo de medicamentos e, por outro lado, definir as tarefas que incumbem às autoridades competentes dos Estados-Membros para assegurar o respeito das disposições legais.

(7) As noções de nocividade e de efeito terapêutico não podem ser examinadas senão em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, apreciado em função do progresso da ciência e tendo em conta o destino do medicamento. Os documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem demonstrar que o benefício conjuntamente com a eficácia do medicamento se sobrepõem aos riscos potenciais.

(8) Normas e protocolos para a execução de ensaios nos medicamentos, que são um meio eficaz para o controlo destes e, portanto, para a protecção da saúde pública, podem facilitar a circulação dos medicamentos, se fixarem regras comuns para a condução dos ensaios, a constituição dos processos e a instrução dos pedidos.

(9) A experiência demonstrou que é conveniente precisar ainda melhor 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 firmas inovadoras não fiquem em desvantagem.

(10) Contudo, considerações de ordem pública se opõem a que os ensaios no homem ou no animal sejam repetidos sem que uma necessidade imperiosa o justifique.

(11) A adopção das mesmas normas e protocolos por todos os Estados-Membros permitirá às autoridades competentes pronunciar-se com base em ensaios harmonizados e em função de critérios comuns e contribuirá, por consequência, para evitar as divergências de apreciação.

([1]) JO L 113 de 30.4.1992, p. 13.
([2]) JO L 297 de 13.10.1992, p. 8.

▼B

(12) Excepto no que respeita aos medicamentos sujeitos ao procedimento comunitário centralizado de autorização previsto no Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização dos medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ([1]), a autorização de introdução no mercado emitida pela autoridade competente de um Estado-Membro deve ser reconhecida pelas autoridades competentes dos restantes Estados-Membros, a menos que haja fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento em questão pode constituir um risco para a saúde pública. Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à eficácia, qualidade e segurança de um medicamento, deve ser realizada a nível comunitário uma análise científica que resulte numa decisão inequívoca nessa matéria e que vincule os Estados-Membros em questão. A referida decisão deve ser adoptada na sequência de um procedimento rápido que assegure a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros.

(13) Para tal, convém criar um Comité das Especialidades Farmacêuticas no âmbito da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, instituída pelo referido Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

(14) A presente directiva constitui uma fase importante na realização do objectivo da livre circulação de medicamentos. Mas novas medidas poderão ser necessárias para esse fim, tendo em conta a experiência adquirida, nomeadamente no seio do dito Comité das Especialidades Farmacêuticas, com o objectivo de eliminar os obstáculos à livre circulação que ainda subsistem.

(15) Por forma a proteger melhor a saúde pública e a evitar duplicações desnecessárias de esforços aquando da análise dos pedidos de autorização de introdução de medicamentos 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 de um medicamento no mercado, que se encontre já em estudo noutro Estado-Membro, tendo em vista o reconhecimento da decisão tomada por este último.

(16) Devido à criação do mercado interno, a dispensa de controlos específicos destinados a garantir a qualidade dos medicamentos importados de países terceiros só pode ser concedida em caso de acordo entre os referidos países e a Comunidade destinado a garantir a realização dos controlos necessários no país exportador.

(17) É necessário adoptar disposições particulares para os medicamentos imunológicos, homeopáticos, radiofarmacêuticos, assim como para os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos.

(18) Todas as disposições que regulam os medicamentos radiofarmacêuticos devem ter em conta as disposições da Directiva 84/466/ /Euratom do Conselho, de 3 de Setembro de 1984, que estabelece as medidas fundamentais para a protecção contra radiações de pessoas sujeitas a exames ou tratamentos médicos ([2]). Deve ser igualmente tida em conta a Directiva 80/836/Euratom do Conselho, de 15 de Julho de 1980, que altera as directivas que fixam as normas básicas de segurança para a protecção da saúde

([1]) JO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Regulamento com a redacão que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 649/98 da Comissão (JO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

([2]) JO L 265 de 5.10.1984, p. 1. Directiva revogada com efeitos a partir de 13 de Maio de 2000, pela Directiva 97/43/Euratom (JO L 180 de 9.7.1997, p. 22).

▼B

da população e dos trabalhadores contra os perigos de radiações ionizantes ([1]), que tem por objectivo garantir a protecção de trabalhadores ou de pacientes contra os níveis excessivos ou desnecessariamente elevados de radiações ionizantes e, em especial, a alínea c) do seu artigo 5.º que exige uma autorização prévia para adicionar substâncias radioactivas na produção e no fabrico dos medicamentos, bem como para a importação de tais medicamentos.

(19) A Comunidade apoia plenamente os esforços do Conselho da Europa no sentido de promover a dádiva voluntária e não remunerada de sangue e de plasma, tendo por objectivo a auto-suficiência do conjunto da Comunidade em matéria de abastecimento de produtos sanguíneos e para assegurar o cumprimento dos princípios éticos no comércio de substâncias terapêuticas de origem humana.

(20) As regras que permitem garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos devem-se aplicar do mesmo modo aos estabelecimentos públicos e privados, bem como ao sangue e ao plasma importados de países terceiros.

(21) Dadas as características específicas dos medicamentos homeopáticos, como o seu muito reduzido teor de princípios activos e a dificuldade de se lhes aplicar a metodologia estatística convencional dos ensaios clínicos, afigura-se aconselhável prever um processo de registo simplificado especial para os medicamentos homeopáticos introduzidos no mercado sem indicações terapêuticas e sob forma farmacêutica e dosagem que não apresente riscos para o paciente.

(22) Os medicamentos antroposóficos descritos numa farmacopeia oficial e preparados segundo um método homeopático são equiparáveis, no que se refere ao registo e à autorização de introdução no mercado, a medicamentos homeopáticos.

(23) Relativamente aos medicamentos homeopáticos, importa fornecer prioritariamente aos seus utilizadores indicações muito claras quanto ao seu carácter homeopático e garantias bastantes quanto à sua qualidade e inocuidade.

(24) As regras relativas ao fabrico, controlo e inspecções dos medicamentos homeopáticos devem ser harmonizadas, por forma a permitir a circulação de medicamentos seguros e de boa qualidade em toda a Comunidade.

(25) No que respeita aos medicamentos homeopáticos comercializados com indicações terapêuticas ou com uma apresentação susceptível de acarretar riscos, a ponderar uma função do efeito terapêutico pretendido, devem ser aplicadas as regras habituais da autorização de introdução dos medicamentos no mercado, nomeadamente, os Estados-Membros com tradições homeopáticas devem poder aplicar regras específicas na avaliação dos resultados dos ensaios destinados a determinar a segurança e a eficácia destes medicamentos, desde que as notifiquem à Comissão.

(26) A fim de facilitar a circulação de medicamentos e de evitar que os controlos efectuados num Estado-Membro sejam repetidos num outro Estado-Membro, importa determinar as condições mínimas de fabrico e importação em proveniência de países terceiros e da concessão da respectiva autorização.

(27) Importa que, nos Estados-Membros, a fiscalização e o controlo da fabricação de medicamentos sejam assegurados por uma pessoa que preencha as condições mínimas de qualificação.

([1]) JO L 246 de 17.9.1980, p. 1. Directiva com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 84/467/Euratom (JO L 265 de 5.10.1984, p. 1) e revogada com efeitos a partir de 13 de Maio de 2000 pela Directiva 96/29/Euratom (JO L 314 de 4.12.1996, p. 20).

▼B

(28) Antes de emitir uma autorização de introdução de um medicamento imunológico ou de um medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos no mercado, o fabricante deve demonstrar a sua capacidade de assegurar de forma contínua a conformidade dos lotes. Em relação aos medicamentos derivados do sangue e do plasma humanos o fabricante deve também demonstrar, na medida em que o desenvolvimento técnico o permita, a ausência de contaminação viral específica.

(29) Importa harmonizar as condições de fornecimento dos medicamentos ao público.

(30) Assim, qualquer pessoa que circule no interior da Comunidade 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.

(31) Por outro lado, por força do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, certos medicamentos são objecto de uma autorização comunitária de introdução no mercado. Neste âmbito, importa estabelecer a classificação em matéria de fornecimento de medicamentos abrangidos por uma autorização comunitária de introdução no mercado. Importa, portanto, fixar os critérios com base nos quais devem ser tomadas as decisões comunitárias.

(32) Importa, por conseguinte, numa primeira fase, harmonizar os princípios básicos aplicáveis à classificação em matéria de fornecimento de medicamentos na Comunidade ou no Estado-Membro em questão, com base nos princípios já estabelecidos pelo Conselho da Europa, bem como nos trabalhos de harmonização realizados no âmbito das Nações Unidas no que respeita aos estupefacientes e aos psicotrópicos.

(33) As disposições relacionadas com a classificação de matérias relativas ao fornecimento de medicamentos não prejudicam o disposto nos regimes nacionais de segurança social quanto ao reembolso ou ao pagamento dos medicamentos sujeitos a receita médica.

(34) Numerosas operações de distribuição por grosso de medicamentos para uso humano são susceptíveis de abranger simultaneamente vários Estados-Membros.

(35) É necessário exercer um controlo de toda a cadeia de distribuição dos medicamentos, desde o fabrico ou importação na Comunidade até ao fornecimento ao público, por forma a garantir que estes sejam conservados, transportados e manipulados em condições adequadas. As disposições que importa adoptar para este efeito vão facilitar consideravelmente a retirada de produtos defeituosos do mercado e permitir combater mais eficazmente as contrafacções.

(36) Qualquer pessoa que intervenha na distribuição por grosso dos medicamentos deve ser titular de uma autorização específica. Importa, contudo, dispensar desta autorização os farmacêuticos e as pessoas autorizadas a fornecer medicamentos ao público e que se dediquem apenas a esta actividade. No entanto, a fim de garantir o controlo de toda a cadeia de distribuição de medicamentos, é necessário que os farmacêuticos e as pessoas habilitadas a fornecer medicamentos ao público mantenham registos das transacções de entrada.

(37) A autorização 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.

(38) Alguns Estados-Membros impõem aos grossistas abastecedores de medicamentos aos farmacêuticos, bem como às pessoas autorizadas a fornecê-los ao público, certas obrigações de serviço público. Os Estados-Membros devem poder aplicar essas obri-

▼B

gações aos grossistas estabelecidos no seu território. Devem poder igualmente aplicá-las aos grossistas dos outros Estados-Membros desde que não lhes imponham obrigações mais estritas que as que impõem aos seus próprios grossistas, e na medida em que estas possam considerar-se justificadas por razões de protecção da saúde pública e sejam proporcionais ao objectivo dessa protecção.

(39) Importa especificar as normas a que a rotulagem deve obedecer e de acordo com as quais a bula deve ser redigida.

(40) As disposições relativas à informação dos doentes devem garantir um elevado nível de protecção dos consumidores, por forma a possibilitar a utilização correcta dos medicamentos, com base numa informação completa e compreensível.

(41) A comercialização dos medicamentos cujas rotulagem e bula sejam elaboradas em conformidade com a presente directiva não deve ser proibida nem restringida por motivos que se prendam com a rotulagem ou a bula.

(42) Em 10 de Setembro de 1984, o Conselho aprovou a Directiva 84/450/CEE ([1]) relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas em matéria de publicidade enganosa. A presente directiva não prejudica a aplicação de medidas tomadas ao abrigo da referida directiva.

(43) Todos os Estados-Membros adoptaram medidas específicas relativas à publicidade relativa a medicamentos. Registam-se disparidades entre tais medidas. Essas disparidades têm repercussões no funcionamento do mercado interno, na medida em que a publicidade difundida num Estado-Membro pode produzir efeitos nos outros Estados-Membros.

(44) A Directiva 89/552/CEE do Conselho, de 3 de Outubro de 1989, relativa à coordenação de certas disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros relativas ao exercício de actividades de radiodifusão televisiva ([2]), proíbe a publicidade televisiva de medicamentos que apenas sejam vendidos mediante receita médica no Estado-Membro a cuja esfera de competência pertence o organismo de radiodifusão televisiva. Justifica-se generalizar este princípio, tornando-o extensivo a outros meios de comunicação.

(45) A publicidade junto do público em geral de medicamentos vendidos sem receita médica poderia afectar a saúde pública se fosse excessiva e irreflectida. Tal publicidade, aquando da sua autorização, deve portanto satisfazer determinados critérios essenciais, que importa definir.

(46) Além disso, deve ser proibida a distribuição gratuita de amostras ao público para efeitos de promoção.

(47) A publicidade de medicamentos junto de pessoas habilitadas para os receitar ou fornecer contribui para a informação dessas pessoas. Importa, todavia, submetê-la a condições estritas e a um controlo efectivo, com base, nomeadamente, nos trabalhos efectuados no âmbito do Conselho da Europa.

(48) A publicidade relativa a medicamentos deve ser sujeita a um controlo adequado e eficaz. Importa, para o efeito, tomar por base os mecanismos de controlo criados pela Directiva 84/450/CEE.

(49) Os delegados de propaganda médica desempenham um importante papel na promoção dos medicamentos. Importa, por conseguinte, sujeitá-los a determinadas obrigações, nomeada-

([1]) JO L 250 de 19.9.1984, p. 17. Directiva com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 97/55/CE (JO L 290 de 23.10.1997, p. 18).

([2]) JO L 298 de 17.10.1989, p. 23. Directiva com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 97/36/CE (JO L 202 de 30.7.1997, p. 60).

▼B

mente a de distribuir à pessoa visitada o resumo das características do produto.

(50) As pessoas habilitadas a receitar medicamentos devem ser capazes de exercer essas funções com toda a objectividade, sem serem influenciadas por estímulos financeiros directos ou indirectos.

(51) Importa que possam ser fornecidas amostras gratuitas de medicamentos, observando determinadas condições restritivas, às pessoas habilitadas a receitar ou fornecer medicamentos, por forma a que se familiarizem com os novos medicamentos e adquiram experiência da sua utilização.

(52) Embora seja necessário que as pessoas habilitadas a receitar ou fornecer medicamentos disponham de fontes de informação neutras e objectivas sobre os medicamentos disponíveis no mercado, é porém aos Estados-Membros que incumbe adoptar as medidas adequadas para o efeito, em função das suas situações específicas.

(53) É conveniente que cada empresa que produza ou importe medicamentos crie um dispositivo que permita assegurar que qualquer informação comunicada acerca de um dado medicamento seja conforme com as condições de utilização aprovadas.

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

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

(56) A utilização crescente de redes electrónicas para a transmissão de informação sobre as reacções adversas aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário destina-se a permitir às autoridades competentes partilhar simultaneamente a referida informação.

(57) A Comunidade está interessada em assegurar a consistência entre os sistemas de farmacovigilância aplicáveis aos medicamentos autorizados centralmente e aos autorizados através de outros procedimentos.

(58) Além disso, é necessário que os titulares da autorização de introdução no mercado assumam, no que respeita aos medicamentos que introduzam no mercado, a responsabilidade de uma farmacovigilância contínua.

(59) As medidas necessárias à execução da presente directiva serão aprovadas nos termos da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ([1]).

(60) A Comissão deve poder adoptar todas e quaisquer modificações ao anexo I necessárias à sua adaptação ao progresso científico e técnico.

(61) A presente directiva não deve prejudicar as obrigações dos Estados-Membros relativas aos prazos de transposição das directivas que figuram na parte B do anexo II,

([1]) JO L 184 de 17.7.1999, p. 23 (rectificação JO L 269 de 19.10.1999, p. 45).

▼B

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINIÇÕES

Artigo 1.º

Para efeitos da presente directiva, entende-se por:

1) *«Especialidade farmacêutica»:*

Todo o medicamento preparado antecipadamente, introduzido no mercado com denominação e acondicionamento especiais.

2) *«Medicamento»:*

Toda a substância ou composição apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças humanas.

A substância ou composição que possa ser administrada ao homem, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções fisiológicas no homem, é igualmente considerada como medicamento.

3) *«Substância»:*

Toda a matéria, seja qual for a sua origem, podendo esta ser:

— humana, tal como

o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano,

— animal, tal como

os microrganismos, animais inteiros, partes de órgãos, secreções animais, toxinas, substâncias obtidas por extracção, produtos derivados do sangue,

— vegetal, tal como

os microrganismos, plantas, partes de plantas, secreções vegetais, substâncias obtidas por extracção,

— química, tal como

os elementos, as matérias químicas naturais e os produtos químicos de transformação e de síntese.

4) *«Medicamento imunológico»:*

Qualquer medicamento que consista em vacinas, toxinas, soros ou alergénios:

a) Vacinas, toxinas ou soros, abrangendo:

i) os agentes utilizados com vista a provocar uma imunidade activa tais como a vacina anticolérica, a BCG, a vacina antipoliomielítica, a vacina antivariólica,

ii) os agentes utilizados com vista a diagnosticar o grau de imunidade, compreendendo nomeadamente a tuberculina, assim como a tuberculina PPD, as toxinas utilizadas para os testes de *Schick* e de *Dick*, a brucelina,

iii) os agentes utilizados com vista a provocar uma imunidade passiva tais como a antitoxina diftérica, a globulina antivariólica, a globulina antilinfocitária;

b) Produtos alergénios tal como qualquer medicamento destinado a identificar ou induzir uma alteração adquirida específica na resposta imunológica a um agente alergénio.

5) *«Medicamento homeopático»:*

Qualquer medicamento obtido a partir de produtos, substâncias ou composições denominadas matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico homeopático descrito na *Farmacopeia Europeia* ou, quando dela não conste, nas farmacopeias actualmente utilizadas de modo oficial nos Estados-Membros.

Um medicamento homeopático também pode conter vários princípios.

▼B

6) *«Medicamento radiofarmacêutico»:*

Qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionuclídeos (isótopos radioactivos) destinados a uso médico.

7) *«Gerador de radionuclídeos»:*

Qualquer sistema que contenha um radionuclídeo genitor específico a partir do qual se produz um radionuclídeo de filiação obtido por eluição ou por outro método e utilizado num medicamento radiofarmacêutico.

8) *«Kit de radionuclídeos»:*

Qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionuclídeos no medicamento radiofarmacêutico final, normalmente antes da sua administração.

9) *«Precursor de radionuclídeos»:*

Qualquer outro radionuclídeo produzido para a rotulagem radioactiva de uma outra substância antes da sua administração.

10) *«Medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos»:*

Medicamentos à base de componentes de sangue preparados industrialmente por estabelecimentos públicos ou privados; tais medicamentos compreendem nomeadamente a albumina, os factores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana.

11) *«Reacção adversa»:*

Qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na recuperação, correcção ou modificação de funções fisiológicas.

12) *«Reacção adversa grave»:*

Qualquer reacção 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.

13) *«Reacção adversa inesperada»:*

Qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade ou consequências não sejam compatíveis com os dados constantes do resumo das características do produto.

14) *«Relatórios periódicos actualizados de segurança»:*

As comunicações periódicas dos registos referidos no artigo 104.º

15) *«Estudo de segurança pós-autorização»:*

Um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado.

16) *«Abuso de medicamentos»:*

A utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas.

17) *«Distribuição por grosso de medicamentos»:*

Qualquer actividade que consista no abastecimento, posse, fornecimento ou exportação de medicamentos, excluindo o fornecimento de medicamentos ao público; tais actividades são efectuadas com fabricantes ou com os seus depositários, importadores, outros grossistas ou com os farmacêuticos ou pessoas autorizadas ou habilitadas para fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro em causa.

▼B

18) *«Dever de serviço público»:*

A obrigação de os grossistas em causa garantirem permanentemente uma variedade de medicamentos aptos a responder às necessidades de um território geograficamente determinado e de assegurarem o fornecimento de encomendas em todo o território em prazos muito curtos.

19) *«Receita médica»:*

Qualquer receita de medicamentos prescrita por um profissional habilitado para esse efeito.

20) *«Denominação do medicamento»:*

A designação, que pode ser quer um nome de fantasia quer uma designação comum ou científica acompanhada de uma marca ou do nome do fabricante; o nome de fantasia não pode confundir-se com a designação comum.

21) *«Denominação comum»:*

A designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde ou, na falta desta, a designação comum habitual.

22) *«Dosagem do medicamento»:*

O teor de substância activa, expresso em quantidade por unidade de administração ou por unidade de volume ou de peso, segundo a sua apresentação.

23) *«Acondicionamento primário»:*

O recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto directo com o medicamento.

24) *«Embalagem externa»:*

A embalagem em que o acondicionamento primário é introduzido.

25) *«Rotulagem»:*

As menções contidas na embalagem externa ou no acondicionamento primário.

26) *«Bula»:*

A literatura que se destina ao utilizador e acompanha o medicamento.

27) *«Agência»:*

A Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, criada pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

28) *«Risco para a saúde pública»:*

Qualquer risco relacionado com a eficácia, a qualidade e a segurança do medicamento.

TÍTULO II

ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Artigo 2.º

As disposições da presente directiva aplicam-se aos medicamentos para uso humano produzidos industrialmente e destinados a serem introduzidos no mercado dos Estados-Membros.

Artigo 3.º

A presente directiva não se aplica:

1) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo receita médica destinada a um doente específico (denominados em geral «fórmula magistral»).

2) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo as indicações de uma farmacopeia e destinados a serem directamente

▼B

entregues aos pacientes abastecidos por essa farmácia (denominados em geral «fórmula oficinal»).

3) Aos medicamentos destinados a experiências de investigação e de desenvolvimento.

4) Aos produtos intermédios destinados a uma transformação posterior por um fabricante autorizado.

5) Aos radionuclídeos utilizados sob forma de fontes seladas.

6) Ao sangue total, ao plasma e às células sanguíneas de origem humana.

Artigo 4.º

1. Nenhuma das disposições da presente directiva prejudica as regulamentações comunitárias relativas à protecção contra radiações de pessoas sujeitas a exames ou tratamentos médicos ou as regulamentações comunitárias que estabelecem as normas de base relativas à protecção da saúde da população e dos trabalhadores contra os perigos de radiações ionizantes.

2. A presente directiva não prejudica o disposto na Decisão 86/346/ /CEE do Conselho, de 25 de Junho de 1986, relativa à aceitação, em nome da Comunidade, do Acordo Europeu relativo ao Intercâmbio de Substâncias Terapêuticas de Origem Humana ([1]).

3. O disposto na presente directiva 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.

4. A presente directiva não prejudica a aplicação de legislação nacional que proíba ou restrinja a venda, a dispensa ou a utilização de medicamentos contraceptivos ou abortivos. Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão a legislação nacional em questão.

Artigo 5.º

De acordo com a legislação em vigor e a fim de responder a necessidades especiais, um Estado-Membro pode excluir das disposições da presente directiva os medicamentos fornecidos para satisfazer uma encomenda leal e não solicitada, elaborados de acordo com as especificações de um médico reconhecido e destinados aos seus doentes sob a sua responsabilidade pessoal directa.

TÍTULO III

INTRODUÇÃO NO MERCADO

CAPÍTULO 1

Autorização de introdução no mercado

Artigo 6.º

1. Nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado num Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma autorização de introdução no mercado, nos termos da presente directiva, ou sem que tenha sido concedida uma autorização nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

2. A autorização mencionada no n.º 1 é igualmente exigida para os geradores de radionuclídeos, os «kits» de radionuclídeos e os produtos radiofarmacêuticos precursores de radionuclídeos, bem como para os medicamentos radiofarmacêuticos preparados industrialmente.

([1]) JO L 207 de 30.7.1986, p. 1.

▼B

Artigo 7.º

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

Artigo 8.º

1. Tendo em vista a concessão da autorização de introdução de um medicamento no mercado que não seja objecto de processo previsto pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93, deve ser apresentado um pedido à autoridade competente do Estado-Membro em causa.

2. A autorização de introdução no mercado só pode ser concedida a requerente estabelecido na Comunidade.

3. O pedido deve ser acompanhado das informações e documentos apresentados em conformidade com o anexo I:

a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante;

b) Denominação do medicamento;

c) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento, em termos usuais, com exclusão das fórmulas químicas brutas, e com a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, no caso de existir tal denominação;

d) Descrição do modo de fabrico;

e) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;

f) Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade;

g) Se aplicável, fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adoptar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicação de quaisquer riscos potenciais do medicamento para o ambiente;

h) Métodos de controlo utilizados pelo fabricante (análise qualitativa e quantitativa dos componentes e do produto acabado, ensaios particulares, por exemplo, ensaios de esterilidade, ensaios para pesquisa de substâncias pirotécnicas, pesquisa de metais pesados, ensaios de estabilidade, ensaios biológicos e de toxicidade; controlos sobre os produtos intermédios do fabrico);

i) Resultado dos ensaios:

— físico-químicos, biológicos ou microbiológicos,

— toxicológicos e farmacológicos,

— clínicos;

j) Um resumo das características do produto, de acordo com o artigo 11.º, uma ou várias amostras ou reproduções da embalagem externa e do acondicionamento primário do medicamento, assim como a bula;

k) Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país;

l) Cópias de toda e qualquer autorização de introdução no mercado do medicamento em questão emitida por outro Estado-Membro ou país terceiro, bem como uma lista dos Estados-Membros em que se estiver a proceder à análise de pedidos de autorização apresentados nos termos da presente directiva; cópias do resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 11.º, ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro em conformidade com o artigo 21.º; cópias do folheto informativo proposto nos termos do artigo 59.º ou aprovado pela

▼B

autoridade competente do Estado-Membro nos termos do artigo 61.º; informações pormenorizadas sobre toda e qualquer decisão de recusa de autorização, quer na Comunidade quer num país terceiro, e respectiva fundamentação.

Estas informações devem ser actualizadas com regularidade.

Artigo 9.º

Para além dos requisitos constantes do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, um pedido de autorização de introdução de um gerador de radionuclídeos no mercado deve conter igualmente as seguintes informações e especificações:

— uma descrição geral do sistema conjuntamente com uma descrição pormenorizada dos componentes do sistema susceptíveis de afectar a composição ou a qualidade de um preparado do nuclídeo de filiação,

— as características qualitativas e quantitativas da substância eluída ou sublimada.

Artigo 10.º

1. Em derrogação ao n.º 3, alínea i), do artigo 8.º e sem prejuízo do direito à protecção da propriedade industrial e comercial:

a) O requerente não é obrigado a fornecer os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e clínicos se puder demonstrar:

   i) Que o medicamento é essencialmente similar a um medicamento autorizado no Estado-Membro a que se refere o pedido e que o titular da autorização de introdução do medicamento original no mercado consentiu que se recorra, com vista à análise do presente pedido, à documentação toxicológica, farmacológica e/ou clínica que consta do processo do medicamento original,

   ii) Ou que o ou os componentes do medicamento se destinam a um uso médico bem determinado e apresentam uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, através de uma bibliografia científica detalhada,

   iii) Ou que o medicamento é essencialmente similar a um medicamento autorizado na Comunidade há pelo menos seis anos segundo disposições comunitárias em vigor e comercializado no Estado-Membro a que o pedido se refere; esse período é aumentado para dez anos no caso de medicamentos de alta tecnologia, que tenham sido autorizados nos termos do n.º 5 do artigo 2.º da Directiva 87/22/CEE do Conselho [1] Um Estado-Membro pode igualmente alargar o referido período para dez anos, através de uma decisão única que abranja todos os medicamentos introduzidos no mercado no seu território, se considerar que as exigências da saúde pública assim o exigem. Os Estados-Membros podem não aplicar o período de seis anos acima referido para além da data limite da vigência de uma licença que proteja o medicamento original.

   Todavia, nos casos em que o medicamento se destine a uso terapêutico diferente, ou deva ser administrado por vias diferentes ou em dose diferente em relação aos outros medicamentos comercializados, devem ser fornecidos os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e/ou clínicos adequados;

b) No que se refere a uma especialidade nova que contenha componentes conhecidos, mas ainda não associados para fins terapêuticos, devem ser fornecidos os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e clínicos relativos à associação, sem que seja necessário fornecer a documentação relativa a cada um dos componentes.

[1] JO L 15 de 17.1.1987, p. 38. Directiva revogada pela Directiva 93/41/CEE (JO L 214 de 24.8.1993, p. 40).

▼B

2. Aplica-se por analogia o anexo I quando se apresente uma bibliografia científica detalhada, por força da alínea a), subalínea ii), do n.º 1.

Artigo 11.º

O resumo das características do produto incluirá as seguintes informações:

1. Denominação do medicamento.

2. Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, em componentes do excipiente cujo conhecimento é necessário para uma boa administração do medicamento; são utilizadas as denominações comuns ou as denominações químicas.

3. Forma farmacêutica.

4. Propriedades farmacológicas e, na medida em que estas informações sejam úteis para a utilização terapêutica, elementos de farmacocinética.

5. Informações clínicas:

5.1. Indicações terapêuticas;

5.2. Contra-indicações;

5.3. Reacções adversas (frequência e gravidade);

5.4. Precauções especiais de utilização (nomeadamente informações relativas a quaisquer precauções especiais que devam ser tomadas pelas pessoas que manuseiam o medicamento imunológico e o administram aos pacientes, bem como quaisquer precauções que devem eventualmente ser tomadas pelo paciente);

5.5. Utilização em caso de gravidez e de lactação;

5.6. Interacções medicamentosas e outras;

5.7. Posologia e modo de administração para os adultos e, na medida em que tal for necessário, para as crianças;

5.8. Dosagem excessiva (sintomas, medidas de urgência, antídotos);

5.9. Precauções especiais;

5.10. Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas.

6. Informações farmacêuticas:

6.1. Incompatibilidades (maiores);

6.2. Duração da estabilidade, se necessário após reconstituição do medicamento ou quando o acondicionamento primário é aberto pela primeira vez;

6.3. Precauções particulares de conservação;

6.4. Natureza e conteúdo do acondicionamento primário;

6.5. Precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos, caso existam.

7. Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado.

8. Para os medicamentos radiofarmacêuticos, pormenores completos sobre a dosimetria interna das radiações.

9. Para os medicamentos radiofarmacêuticos, instruções complementares pormenorizadas para a preparação extemporânea e o controlo de qualidade desta preparação e, se for caso disso, o período máximo de armazenamento durante o qual qualquer preparação intermédia, tal como uma substância eluída ou sublimada ou o medicamento radiofarmacêutico pronto para ser utilizado, corresponde às especificações previstas.

▼B

Artigo 12.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que os documentos e informações enumerados no n.º 3, alíneas h) e i), do artigo 8.º e n.º 1 do artigo 10.º, antes de serem apresentados às autoridades competentes, sejam elaborados por peritos que possuam as qualificações técnicas ou profissionais necessárias. Tais documentos e informações serão assinados por esses peritos.

2. Segundo as respectivas qualificações, compete aos peritos:

a) Proceder aos trabalhos da sua disciplina (análise, farmacologia e ciências experimentais análogas, clínica) e descrever objectivamente os resultados obtidos (qualitativos e quantitativos);

b) Descrever as verificações que fizeram de acordo com o anexo I e informar nomeadamente:

   — quanto ao analista, se o medicamento está de acordo com a composição declarada, concretizando inteiramente os métodos de controlo utilizados pelo fabricante,

   — quanto ao farmacologista ou especialista que possua competência experimental análoga, qual a toxicidade do produto e quais as propriedades farmacológicas verificadas,

   — quanto ao clínico, se pode encontrar nas pessoas tratadas com o medicamento os efeitos correspondentes às informações dadas pelo requerente de acordo com os artigos 8.º e 10.º; se o medicamento é bem tolerado, que posologia aconselha e quais são as eventuais contra-indicações e reacções adversas;

c) Justificar o eventual recurso à bibliografia científica detalhada referida no n.º 1, alínea a), subalínea ii), do artigo 10.º nos termos previstos no anexo I.

3. Os relatórios pormenorizados dos peritos constarão do processo que o requerente apresentar às autoridades competentes.

CAPÍTULO 2

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos homeopáticos

Artigo 13.º

1. Os Estados-Membros devem velar por que os medicamentos homeopáticos fabricados e introduzidos no mercado comunitário sejam registados ou autorizados em conformidade com os artigos 14.º, 15.º e 16.º, excepto quando estes medicamentos estejam abrangidos por um registo ou por uma autorização concedidos de acordo com a legislação nacional até 31 de Dezembro de 1993 (e independentemente da prorrogação desse registo ou dessa autorização após essa data). Cada Estado-Membro deve tomar em devida consideração os registos ou as autorizações já dados por outro Estado-Membro.

2. Os Estados-Membros podem abster-se de criar um processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos referidos no artigo 14.º Os Estados-Membros devem informar a Comissão desse facto. Neste caso, os referidos Estados-Membros devem permitir a utilização no seu território dos medicamentos registados por outros Estados-Membros, em conformidade com os artigos 14.º e 15.º

Artigo 14.º

1. Só estão sujeitos a um processo de registo simplificado especial os medicamentos homeopáticos que preencham todas as condições a seguir enumeradas:

— via de administração oral ou externa,

— ausência de indicações terapêuticas especiais no rótulo ou em qualquer informação relativa ao medicamento,

— grau de diluição que garanta a inocuidade do medicamento; em especial, o medicamento não pode conter nem 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

▼B

activas cuja presença num medicamento alopático acarrete a obrigação de apresentar uma receita médica.

Os Estados-Membros estabelecerão a classificação em matéria de distribuição do medicamento, aquando do seu registo.

2. Os critérios e as normas de procedimento previstos no n.º 4 do artigo 4.º, no artigo 17.º, n.º 1, e nos artigos 22.º a 26.º, 112.º, 116.º e 125.º são aplicáveis por analogia ao processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos, com excepção da prova do efeito terapêutico.

3. A prova do efeito terapêutico não é requerida no que respeita aos medicamentos homeopáticos registados em conformidade com o n.º 1 do presente artigo ou, eventualmente, admitidos nos termos do n.º 2 do artigo 13.º

Artigo 15.º

O pedido de registo simplificado especial pode abranger toda uma série de medicamentos obtidos a partir da(s) mesma(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s). O pedido deve ser acompanhado dos seguintes documentos, destinados a comprovar, nomeadamente, a qualidade farmacêutica e a homogeneidade dos lotes de fabrico desses medicamentos:

— denominação científica ou outra denominação constante de uma farmacopeia da(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s), com menção das várias vias de administração, apresentações e graus de diluição que se pretendem registar,

— processo que descreva o modo de obtenção e o controlo da(s) matéria(s)-prima(s) e que fundamente o seu carácter homeopático, com base em bibliografia adequada,

— processo de fabrico e controlo de todas as apresentações e descrição dos métodos de diluição e de dinamização,

— autorização de fabrico dos medicamentos em questão,

— cópia dos registos ou autorizações eventualmente obtidos para os mesmos medicamentos noutros Estados-Membros,

— uma ou mais amostras ou reproduções da embalagem externa e do acondicionamento primário dos medicamentos a registar,

— dados relativos à estabilidade do medicamento.

Artigo 16.º

1. Os medicamentos homeopáticos não previstos no n.º 1 do artigo 14.º devem ser autorizados e rotulados em conformidade com os artigos 8.º, 10.º e 11.º

2. Qualquer Estado-Membro pode introduzir ou manter no seu território normas específicas para os ensaios toxicológicos, farmacológicos e clínicos dos medicamentos homeopáticos não previstos no n.º 1 do artigo 14.º, de acordo com os princípios e as particularidades da medicina homeopática nesse Estado-Membro.

Se assim for, o Estado-Membro notificará a Comissão das normas específicas em vigor.

3. As disposições do título IX são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos, à excepção dos referidos no n.º 1 do artigo 14.º

CAPÍTULO 3

Processo relativo à autorização de introdução no mercado

Artigo 17.º

1. O Estados-Membros tomarão as medidas adequadas para assegurar que o processo de concessão de autorizações de introdução de medicamentos no mercado fique concluído no prazo de 210 dias a contar da apresentação de um pedido válido.

▼B

2. Caso um Estado-Membro tenha conhecimento de que um pedido de autorização se encontra já em exame noutro Estado-Membro, pode decidir suspender o exame pormenorizado do pedido, a fim de aguardar o relatório de avaliação elaborado pelo outro Estado-Membro, nos termos do n.º 4 do artigo 21.º

O Estado-Membro em questão comunicará ao outro Estado-Membro e ao requerente a decisão de suspender o exame pormenorizado do pedido em causa. Logo que concluir o exame do pedido e adoptar uma decisão, o outro Estado-Membro enviará cópia do seu relatório de avaliação ao Estado-Membro interessado.

Artigo 18.º

Sempre que um Estado-Membro seja notificado, em conformidade com o n.º 3, alínea l), do artigo 8.º, de que outro Estado-Membro autorizou um medicamento objecto de um pedido de autorização nesse Estado-Membro, deve imediatamente solicitar às autoridades do Estado-Membro que concedeu a autorização o envio do relatório de avaliação referido no n.º 4 do artigo 21.º

No prazo de 90 dias a contar da recepção do relatório de avaliação, o Estado-Membro em causa deve reconhecer a decisão do primeiro Estado-Membro e o resumo das características do produto por ele aprovado ou, caso considere existirem razões para supor que a autorização do medicamento pode constituir um risco para a saúde pública, aplicar os procedimentos previstos nos artigos 29.º a 34.º

Artigo 19.º

Para instruir o pedido apresentado nos termos do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, a autoridade competente do Estado-Membro:

1. Deve verificar a conformidade com o artigo 8.º e com o n.º 1 do artigo 10.º do processo apresentado e examinar se estão preenchidas as condições de concessão da autorização de introdução no mercado.

2. Pode submeter o medicamento, as suas matérias-primas e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros componentes, ao controlo de um laboratório estatal ou de um laboratório designado para o efeito, e certificar-se de que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante e descritos no processo, nos termos do n.º 3, alínea h), do artigo 8.º, são satisfatórios.

3. Pode, se for caso disso, exigir do requerente que complete o processo no que respeita aos elementos referidos no n.º 3 do artigo 8.º e no n.º 1 do artigo 10.º Caso a autoridade competente faça uso desta faculdade, os prazos previstos no artigo 17.º ficam suspensos até que tenham sido fornecidos os dados complementares requeridos. Os referidos prazos são suspensos pelo tempo eventualmente concedido ao requerente para se explicar oralmente ou por escrito.

Artigo 20.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que:

a) As autoridades competentes 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 em cumprimento do n.º 3, alínea d), do artigo 8.º e/ou de efectuar os controlos segundo os métodos descritos no processo, em conformidade com o n.º 3, alínea h), do artigo 8.º;

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

▼B

Artigo 21.º

1. Aquando da emissão da autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro em questão deve comunicar ao titular da autorização o resumo das características do produto na forma por ela aprovado.

2. A autoridade competente deve tomar todas as medidas necessárias para garantir que as informações constantes do resumo estejam em conformidade com as aceites aquando da emissão da autorização de introdução no mercado ou posteriormente.

3. A autoridade competente deve enviar à Agência uma cópia da autorização, juntamente com o resumo das características do produto.

4. A autoridade competente deve elaborar um relatório de avaliação e tecer observações sobre o processo no tocante aos resultados dos ensaios analíticos, fármaco-toxicológicos e clínicos do medicamento em questão. O relatório de avaliação deve ser actualizado sempre que surjam novas informações que se revelem importantes para a avaliação da eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão.

Artigo 22.º

Em circunstâncias excepcionais e após consulta ao requerente, pode ser concedida uma autorização, sob reserva de determinadas obrigações específicas, que vise:

— a realização de estudos complementares após a concessão da autorização,

— a comunicação de reacções adversas do medicamento.

Estas decisões excepcionais só podem ser tomadas por razões objectivas e verificáveis e devem assentar num dos motivos contemplados na ►**M2** parte II, ponto 6 ◄, do anexo I.

Artigo 23.º

Após a emissão da autorização, o titular da autorização de introdução do medicamento no mercado deve atender aos progressos cientifícos e técnicos no que respeita aos métodos de fabrico e controlo referidos no n.º 3, alíneas d) e h), do artigo 8.º e introduzir todas as alterações necessárias para que o medicamento possa ser fabricado e controlado segundo métodos científicos e técnicos geralmente aceites.

Tais alterações devem ser sujeitas à aprovação da autoridade competente do Estado-Membro interessado.

Artigo 24.º

A autorização é válida por cinco anos, renovável por iguais períodos, a pedido do titular, apresentado pelo menos três meses antes do termo da autorização, e após exame, pela autoridade competente, de um processo que descreva, nomeadamente, a situação respeitante aos dados da farmacovigilância e inclua outras informações pertinentes para o controlo do medicamento.

Artigo 25.º

A autorização não afecta a responsabilidade civil e criminal do fabricante e, eventualmente, do titular da autorização de introdução no mercado.

Artigo 26.º

A autorização de introdução no mercado é recusada quando, após verificação das informações e documentos enumerados no artigo 8.º e no n.º 1 do artigo 10.º, se revelar:

a) Que a especialidade é nociva em condições normais de emprego; ou

b) Que falta o efeito terapêutico da especialidade ou está insuficientemente comprovado pelo requerente; ou

▼B

c) Que a especialidade não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada.

A autorização será igualmente recusada se a documentação e as informações apresentadas em apoio do pedido não estiverem conformes com o disposto no artigo 8.º e no n.º 1 do artigo 10.º

CAPÍTULO 4

Reconhecimento mútuo das autorizações

Artigo 27.º

1. É criado um Comité das Especialidades Farmacêuticas, adiante designado por «Comité», a fim de facilitar a adopção de uma posição comum pelos Estados-Membros no que se refere à autorização dos medicamentos, assente em critérios científicos de eficácia, qualidade e segurança, e a favorecer assim a livre circulação de medicamentos na Comunidade. O Comité está integrado na Agência.

2. Para além das outras atribuições que lhe são conferidas pela legislação comunitária, compete ao Comité analisar as questões relativas à concessão, alteração, suspensão ou revogação da autorização de introdução de medicamentos no mercado que lhe sejam apresentadas de acordo com o disposto na presente directiva.

3. O Comité aprovará o seu regulamento interno.

Artigo 28.º

1. Antes de apresentar um pedido de reconhecimento de uma autorização de introdução no mercado, o titular da autorização deve informar o Estado-Membro que tiver concedido a autorização que serve de base ao pedido (Estado-Membro de referência) de que irá ser apresentado um pedido em conformidade com a presente directiva, e deve comunicar-lhe quaisquer aditamentos ao processo original; o referido Estado-Membro pode exigir que o requerente lhe faculte todos os documentos e informações que lhe permitam verificar que os processos registados são idênticos.

Além disso, o titular da autorização deve solicitar ao Estado-Membro de referência que elabore um relatório de avaliação sobre o medicamento em causa ou, se necessário, que actualize o relatório de avaliação já existente. O referido Estado-Membro elaborará ou actualizará o relatório de avaliação no prazo de 90 dias a contar da recepção do requerimento.

Aquando da apresentação do pedido, em conformidade com o n.º 2, o Estado-Membro de referência deve enviar o relatório de avaliação ao ou aos Estados-Membros a que o pedido diga respeito.

2. Para obter o reconhecimento, de acordo com o processo estabelecido no presente capítulo, num ou mais Estados-Membros, de uma autorização de introdução no mercado emitida por um Estado-Membro, o titular da autorização deve apresentar um pedido às autoridades competentes do Estado-Membro ou Estados-Membros em questão, acompanhado das informações e dos documentos referidos no artigo 8.º, no n.º 1 do artigo 10.º e no artigo 11.º O titular deve certificar que se trata de um processo em tudo idêntico ao admitido pelo Estado-Membro de referência ou indicar quaisquer aditamentos ou alterações que ele possa conter. Neste último caso, deve certificar que o resumo das características do produto que propôs em conformidade com o artigo 11.º é idêntico ao aceite pelo Estado-Membro de referência nos termos do artigo 21.º Além disso, deve certificar que todos os processos registados no âmbito deste procedimento são idênticos.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve comunicar à Agência o referido pedido, bem como quais os Estados-Membros envolvidos e as datas de apresentação do pedido, e enviar-lhe uma cópia da autorização concedida pelo Estado-Membro de referência. Deve igualmente enviar à Agência cópias de todas as auto-

▼B

rizações de introdução no mercado concedidas por outros Estados-Membros relativamente ao medicamento em questão e mencionar se há ou não um pedido de autorização já em estudo em qualquer Estado-Membro.

4. Salvo no caso excepcional previsto no n.º 1 do artigo 29.º, todos os Estados-Membros devem reconhecer a autorização de introdução no mercado concedida pelo Estado-Membro de referência no prazo de 90 dias após a recepção do pedido e do relatório de avaliação. Desse facto devem informar o Estado-Membro de referência, os restantes Estados-Membros a que o pedido diga respeito, a Agência e o titular da autorização de introdução do medicamento no mercado.

Artigo 29.º

1. Caso um Estado-Membro considere existirem razões para supor que a autorização de um medicamento pode constituir um risco para a saúde pública, deve de imediato informar do facto o requerente, o Estado-Membro de referência, os demais Estados-Membros a que o pedido diga respeito e a Agência. O Estado-Membro deve expor pormenorizadamente os seus motivos e indicar quais as medidas eventualmente necessárias para suprir as deficiências do pedido.

2. Todos os Estados-Membros interessados devem envidar esforços no sentido de chegarem a acordo quanto às medidas a adoptar relativamente ao pedido. Devem facultar ao requerente a possibilidade de expor a sua opinião, oralmente ou por escrito. Todavia, caso os Estados-Membros não cheguem a acordo no prazo previsto no n.º 4 do artigo 28.º, devem informar de imediato a Agência no sentido de submeter a questão ao Comité, por forma a que seja aplicado o processo previsto no artigo 32.º

3. No prazo referido no n.º 4 do artigo 28.º, os Estados-Membros a que o pedido diga respeito devem apresentar ao Comité uma exposição pormenorizada das questões em que não tenham podido chegar a acordo e dos motivos de divergência. Deve ser enviada ao requerente cópia dessa informação.

4. Logo que tenha sido informado da apresentação da questão ao Comité, o requerente deve enviar-lhe de imediato uma cópia das informações e documentos referidos no n.º 2 do artigo 28.º

Artigo 30.º

Caso tenham sido apresentados vários pedidos de autorização de introdução no mercado para um dado medicamento em conformidade com o artigo 8.º, com o n.º 1 do artigo 10.º e com o artigo 11.º e os Estados-Membros tenham adoptado decisões divergentes relativamente à sua autorização, suspensão ou revogação, os Estados-Membros, ou a Comissão, ou o titular da autorização de introdução no mercado podem submeter a questão ao Comité, a fim de que se aplique o processo previsto no artigo 32.º

O Estado-Membro em causa, o titular da autorização de introdução no mercado ou a Comissão devem definir claramente a questão submetida à consideração do Comité e, se necessário, informar o titular.

O Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado enviarão ao Comité todas as informações disponíveis sobre o assunto em questão.

Artigo 31.º

Em casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário, os Estados-Membros, a Comissão, o requerente ou o titular da autorização podem submeter a questão ao Comité, com vista à aplicação do processo previsto no artigo 32.º, antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação da autorização de introdução no mercado ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, dos termos da referida autorização, nomeadamente para atender às informações obtidas em conformidade com o título IX.

▼B

O Estado-Membro em causa ou a Comissão devem definir claramente a questão submetida à consideração do Comité e informar o titular da autorização de introdução no mercado.

Os Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado enviarão ao Comité todas as informações disponíveis sobre o assunto em questão.

Artigo 32.º

1. Em caso de remissão para o processo estatuído no presente artigo, o Comité analisará o assunto em questão e dará um parecer fundamentado no prazo de 90 dias a contar da data em que o assunto lhe for submetido.

Contudo, nos casos submetidos à apreciação do Comité em conformidade com os artigos 30.º e 31.º, esse prazo pode ser prorrogado por um período suplementar de 90 dias.

Em casos urgentes e sob proposta do presidente, o Comité pode fixar um prazo mais curto.

2. Para analisar a questão, o Comité pode nomear relator um dos seus membros. O Comité pode igualmente nomear peritos independentes para o aconselhar sobre assuntos específicos. Ao nomear os peritos, o Comité deve definir as suas tarefas e o prazo para a respectiva execução.

3. Nos casos referidos nos artigos 29.º e 30.º, antes de dar o seu parecer, o Comité facultará ao titular da autorização de introdução no mercado a possibilidade de apresentar explicações orais ou escritas.

No caso referido no artigo 31.º, o titular da autorização de introdução do medicamento no mercado pode ser convidado a apresentar explicações oralmente ou por escrito.

Sempre que o considere oportuno, o Comité pode convidar qualquer outra pessoa a prestar informações relativamente à questão que lhe foi submetida.

O Comité pode suspender o prazo previsto no n.º 1 por forma a permitir que o titular da autorização de introdução no mercado prepare as suas explicações.

4. A Agência deve informar de imediato o titular da autorização de introdução no mercado quando, segundo o parecer do Comité:

— o pedido não obedeça aos critérios de autorização,

ou

— o resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 11.º deva ser alterado,

ou

— a autorização deva ser concedida sob certas condições, atendendo às condições consideradas essenciais para uma utilização racional do medicamento, incluindo a farmacovigilância,

ou

— deva ser suspensa, alterada ou revogada uma autorização de introdução no mercado.

No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, o titular da autorização de introdução no mercado pode comunicar por escrito à Agência de que tenciona interpor recurso. Neste caso deve apresentar à Agência a fundamentação pormenorizada do recurso no prazo de 60 dias a contar da data de recepção do parecer. No prazo de 60 dias a contar da recepção da fundamentação do recurso, o Comité determinará se o seu parecer deve ou não ser revisto, sendo as conclusões adoptadas sobre o recurso apensas ao relatório de avaliação referido no n.º 5.

5. No prazo de 30 dias após a sua adopção, a Agência enviará aos Estados-Membros, à Comissão e ao titular da autorização de introdução no mercado o parecer definitivo do Comité, acompanhado de um relatório descrevendo a avaliação do medicamento e fundamentando as suas conclusões.

▼B

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

a) Um projecto de resumo das características do produto, nos termos do artigo 11.º;

b) Eventualmente, as condições a que a autorização estiver sujeita na acepção do n.º 4.

Artigo 33.º

No prazo de 30 dias após a recepção do parecer, a Comissão deve elaborar um projecto da decisão a tomar relativamente ao pedido, que tenha em conta o direito comunitário.

Caso se trate de um projecto de decisão que preveja a concessão da autorização de introdução no mercado, devem ser-lhe apensos os documentos referidos no n.º 5, alíneas a) e b), do artigo 32.º

Caso, a título excepcional, o projecto de decisão não corresponda ao parecer da Agência, a Comissão deve fundamentar pormenorizadamente num anexo os motivos de quaisquer divergências.

O projecto de decisão será enviado aos Estados-Membros e ao requerente.

Artigo 34.º

1. A decisão final sobre o pedido será adoptada nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

2. O regulamento interno do Comité Permanente, estabelecido no n.º 1 do artigo 121.º, será adaptado para ter em conta as atribuições que lhe incumbem nos termos do presente capítulo.

Essas adaptações consistem no seguinte:

— excepto nos casos previstos no terceiro parágrafo do artigo 33.º, o parecer do Comité Permanente será dado por escrito,

— os Estados-Membros disporão de, pelo menos, 28 dias para enviar à Comissão observações por escrito sobre o projecto de decisão,

— os Estados-Membros podem solicitar por escrito que o projecto de decisão seja debatido no Comité Permanente, fundamentando pormenorizadamente a sua pretensão.

Se a Comissão considerar que as observações escritas de um Estado-Membro levantam novas questões importantes de carácter científico ou técnico que não tenham sido abordadas no parecer da Agência, o presidente interromperá o processo, remetendo de novo o pedido para a Agência, para uma análise mais aprofundada.

A Comissão tomará as disposições necessárias à execução deste número nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

3. A decisão referida no n.º 1 será enviada aos Estados-Membros em causa e comunicada ao titular da autorização de introdução no mercado. Os Estados-Membros devem conceder ou revogar a autorização de introdução no mercado, ou alterar os termos dessa autorização, por forma a darem cumprimento ao disposto na decisão no prazo de 30 dias a contar da sua notificação. Devem informar desse facto a Comissão e a Agência.

Artigo 35.º

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 presente capítulo deve ser apresentado a todos os Estados-Membros que tenham já autorizado o medicamento em questão.

Depois de consultar a Agência, a Comissão tomará as disposições necessárias para a análise de modificações aos termos da autorização de introdução no mercado.

▼B

Tais disposições devem incluir um sistema de notificação ou processos administrativos para modificações menores e definir claramente o conceito de «modificação menor».

As mesmas disposições serão aprovadas pela Comissão através de um regulamento de execução, nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

2. No caso de arbitragem submetida à Comissão, as medidas previstas nos artigos 32.º, 33.º e 34.º aplicam-se *mutatis mutandis* às alterações introduzidas na autorização de introdução no mercado.

Artigo 36.º

1. Caso um Estado-Membro considere necessário, para proteger a saúde pública, alterar os termos de uma autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo, suspendê-la ou revogá-la, submeterá de imediato a questão à Agência, a fim de que sejam aplicados os processos previstos nos artigos 32.º, 33.º e 34.º

2. Sem prejuízo do disposto no artigo 31.º, em casos excepcionais em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde pública e até ser tomada uma decisão definitiva, qualquer Estado-Membro pode suspender a introdução no mercado e a utilização do medicamento em questão no seu território. Deve notificar a Comissão e os outros Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte, dos motivos dessa medida.

Artigo 37.º

Os artigos 35.º e 36.º aplicam-se por analogia aos medicamentos autorizados pelos Estados-Membros na sequência de um parecer do Comité dado antes de 1 de Janeiro de 1995 nos termos do artigo 4.º da Directiva 87/22/CEE.

Artigo 38.º

1. A Agência publicará um relatório anual sobre a aplicação dos processos previstos no presente capítulo, que enviará, para informação, ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

2. Antes de 1 de Janeiro de 2001, a Comissão publicará um relatório pormenorizado sobre a aplicação dos processos previstos no presente capítulo, propondo quaisquer alterações que se afigurem necessárias para melhorar a sua aplicação.

O Conselho deliberará, nas condições previstas no Tratado, sobre a proposta da Comissão, no ano seguinte à sua transmissão.

Artigo 39.º

As disposições dos artigos 27.º a 34.º não são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos referidos no n.º 2 do artigo 16.º

TÍTULO IV

FABRICO E IMPORTAÇÃO

Artigo 40.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que o fabrico dos medicamentos no seu território esteja dependente da titularidade de uma autorização. Exige-se igualmente a autorização de fabrico quando os medicamentos sejam fabricados para a exportação.

2. A autorização referida no n.º 1 é exigida tanto para o fabrico total ou parcial como para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação.

Todavia, a autorização não é exigida para as preparações, divisões, alterações de acondicionamento ou apresentação, quando tais operações forem executadas, unicamente tendo em vista a distribuição a retalho,

▼B

por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente habilitadas nos Estados-Membros a efectuar as ditas operações.

3. A autorização referida no n.º 1 é igualmente exigida num Estado-Membro para as importações provenientes de países terceiros; para este efeito, o presente título e o artigo 118.º aplicam-se a tais importações da mesma maneira que se aplicam ao fabrico.

Artigo 41.º

Para obter a autorização de fabrico, os requerentes devem satisfazer pelo menos os requisitos seguintes:

a) Especificar os medicamentos e as formas farmacêuticas a fabricar ou a importar assim como o local do seu fabrico e ou do seu controlo;

b) Dispor, para o seu fabrico ou importação, de locais, de equipamento técnico e das possibilidades de controlo apropriadas e suficientes que respondam às exigências legais que o Estado-Membro em causa prevê, tanto do ponto de vista do fabrico e do controlo como da conservação dos medicamentos, nos termos do disposto no artigo 20.º;

c) Dispor pelo menos duma pessoa qualificada nos termos do disposto no artigo 48.º

O requerente deve fornecer, no seu pedido, as informações comprovativas da observância dos referidos requisitos.

Artigo 42.º

1. A autoridade competente do Estado-Membro não concederá a autorização de fabrico sem que previamente se tenha assegurado, através de um inquérito realizado pelos seus agentes, de que são exactas as informações fornecidas nos termos do artigo 41.º

2. A autorização pode ser acompanhada, para garantir o respeito do disposto no artigo 41.º, de certas obrigações impostas quer no momento da sua concessão, quer posteriormente a esta.

3. A autorização aplica-se apenas aos locais indicados no pedido assim como aos medicamentos e às formas farmacêuticas indicadas nesse mesmo pedido.

Artigo 43.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que a duração do processo para concessão da autorização de fabrico não exceda o prazo de 90 dias a contar da data da recepção do pedido pela autoridade competente.

Artigo 44.º

No caso de pedido de alteração pelo titular da autorização de fabrico de um dos elementos referidos no n.º 1, alíneas a) e b), do artigo 41.º, a duração do processo relativo a este pedido não excederá 30 dias. Em casos excepcionais, o prazo pode ser prorrogado até 90 dias.

Artigo 45.º

A autoridade competente do Estado-Membro pode exigir do requerente complementos de informação no que respeita às informações fornecidas nos termos do artigo 41.º, assim como no que diz respeito à pessoa qualificada referida no artigo 48.º; no caso de a autoridade competente fazer uso desta faculdade, os prazos previstos nos artigos 43.º e 44.º ficam suspensos até que os dados complementares requeridos sejam fornecidos.

▼B

Artigo 46.º

O titular da autorização de fabrico deve pelo menos:

a) Dispor de pessoal que responda às exigências legais previstas pelo Estado-Membro em causa, tanto do ponto de vista do fabrico como dos controlos;

b) Apenas dispor dos medicamentos autorizados em conformidade com a legislação dos Estados-Membros em causa;

c) Informar previamente a autoridade competente de qualquer modificação que deseje introduzir nalguma das informações fornecidas nos termos do artigo 41.º; contudo, a autoridade competente será informada sem demora em caso de substituição imprevista da pessoa qualificada referida no artigo 48.º;

d) Tornar os seus locais, em qualquer altura, acessíveis aos agentes da autoridade competente do Estado-Membro em causa;

e) Colocar a pessoa qualificada referida no artigo 48.º em condições de cumprir os deveres que lhe incumbem, nomeadamente colocando à sua disposição todos os meios necessários;

f) Observar os princípios e directrizes de boas práticas de fabrico de medicamentos previstos pelo direito comunitário.

Artigo 47.º

Os princípios e directrizes de boas práticas de fabrico dos medicamentos referidos na alínea f) do artigo 46.º serão aprovados sob a forma de directiva, nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

A Comissão publicará directrizes circunstanciadas conformes a esses princípios, que serão, se necessário, revistas para tomar em conta o progresso científico e técnico.

Artigo 48.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que o titular da autorização de fabrico disponha, de forma permanente e contínua, pelo menos de uma pessoa qualificada que preencha as condições previstas no artigo 49.º, responsável nomeadamente pela execução das obrigações especificadas no artigo 51.º

2. Se o titular da autorização preencher pessoalmente as condições previstas no artigo 49.º, pode assumir ele próprio a responsabilidade referida no n.º 1

Artigo 49.º

1. Os Estados-Membros assegurar-se-ão de que a pessoa qualificada referida no artigo 48.º preenche as condições de qualificação previstas nos n.ºs 2 e 3.

2. 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 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

▼B

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:

— Física experimental,
— Química geral e inorgânica,
— Química orgânica,
— Química analítica,
— Química farmacêutica, incluindo a análise dos medicamentos,
— Bioquímica geral e aplicada (médica),
— Fisiologia,
— Microbiologia,
— Farmacologia,
— Tecnologia farmacêutica,
— Toxicologia,
— Farmacognosia (matéria médica) (estudo da composição e dos efeitos das substâncias activas 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 51.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.

3. A pessoa qualificada deve ter exercido, durante pelo menos dois anos, numa ou em várias empresas que tenham obtido uma autorização de fabrico, as actividades de análise qualitativa dos medicamentos, de análise quantitativa das substâncias activas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos.

A duração da experiência prática pode ser diminuída de um ano sempre que o ciclo de formação universitária tenha uma duração de pelo menos cinco anos, e de um ano e meio quando esse ciclo de formação tenha uma duração de pelo menos seis anos.

Artigo 50.º

1. Quem exercer num Estado-Membro as actividades da pessoa referida no artigo 48.º à data do começo de aplicação da Directiva 75/319/ /CEE nesse Estado, sem satisfazer ao disposto no artigo 49.º, pode continuar a exercer essas actividades nesse Estado.

2. 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 actividades da pessoa referida no artigo 48.º em conformidade com a legislação desse Estado, pode, sempre que tenha começado a sua formação antes de 21 de Maio de 1975, ser onsiderado qualificado para assumir nesse Estado o cargo da pessoa referida no artigo 48.º na condição de ter exercido previamente, antes de 21 de Maio de 1985, durante pelo menos dois anos, em uma ou várias empresas titulares de uma autorização de fabrico, actividades de fiscalização da produção e/ou actividades de análise qualitativa e quantitativa das substâncias activas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos sob a autoridade directa de uma pessoa referida no artigo 48.º

Sempre que o interessado haja adquirido a experiência prática prevista no primeiro parágrafo antes de 21 de Maio de 1965, é exigido um ano suplementar de experiência prática que preencha as condições referidas no primeiro parágrafo e tenha sido efectuada imediatamente antes do exercício dessas actividades.

▼B

Artigo 51.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que a pessoa qualificada referida no artigo 48.º, sem prejuízo das suas relações com o titular da autorização de fabrico, tenha a responsabilidade, no âmbito dos processos previstos no artigo 52.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 no respeito pelas exigências fixadas para a autorização de introdução no mercado;

b) No caso de medicamentos provenientes de países terceiros, cada lote de fabrico importado tenha sido objecto, no Estado-Membro importador, de uma análise qualitativa completa, de uma análise quantitativa de pelo menos todas as substâncias activas e de todos os outros ensaios ou verificações necessários para assegurar a qualidade das especialidades farmacêuticas no respeito pelas exigências fixadas para a autorização de introdução no mercado.

Os lotes de medicamentos assim controlados num Estado-Membro ficam dispensados dos controlos referidos no n.º 1, alínea b), quando forem introduzidos no mercado de outro 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 Comunidade e o país exportador que garantam que o fabricante do medicamento aplica normas de boa prática de fabrico, no mínimo equivalentes às fixadas pela Comunidade, e que os controlos referidos na alínea b) do n.º 1 foram efectuados no país exportador, a pessoa qualificada pode ser dispensada da responsabilidade de efectuar tais controlos.

3. Em qualquer caso, e nomeadamente quando os medicamentos forem introduzidos no mercado a pessoa qualificada deve atestar, em livro de registo ou documento equivalente previsto para este efeito, que cada lote de fabrico obedece ao disposto no presente artigo; o referido livro de registo ou documento equivalente deve ser actualizado à medida que as operações são efectuadas e introduzido à disposição dos agentes da autoridade competente durante um período que respeite as disposições do Estado-Membro em causa e pelo menos durante cinco anos.

Artigo 52.º

Os Estados-Membros assegurarão o respeito das obrigações da pessoa qualificada referida no artigo 48.º por meio de medidas administrativas adequadas, ou pela sujeição a uma disciplina profissional.

Os Estados-Membros podem prever a suspensão temporária dessa pessoa desde o início do processo administrativo ou disciplinar contra ela instaurado por incumprimento das suas obrigações.

Artigo 53.º

As disposições do presente título são igualmente aplicáveis aos medicamentos homeopáticos.

TÍTULO V

ROTULAGEM E BULA

Artigo 54.º

A embalagem externa ou, caso não exista, o acondicionamento primário de qualquer medicamento deve conter as seguintes menções:

a) A designação do medicamento seguida da designação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância activa e a sua designação seja ou não um nome de fantasia; caso existam para um medicamento várias apresentações e/ou dosagens distintas, a

▼B

apresentação e/ou a dosagem (se for caso disso, para lactentes, crianças, adultos) devem constar da designação do medicamento;

b) A composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas por unidade de administração ou, em função do modo de administração, para um volume ou peso determinados, expressa em termos das designações comuns;

c) A apresentação e conteúdo em peso, volume ou unidades de administração;

d) A lista dos excipientes com acção ou efeito notórios previstos nas directrizes publicadas por força do artigo 65.º No entanto, se se tratar de um produto injectável, de uma preparação tópica ou de um colírio, devem ser mencionadas todas as substâncias;

e) O modo e, se necessário, a via de administração;

f) Uma advertência especial indicando que o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças;

g) Uma advertência especial, se for necessária, para o medicamento em causa;

h) O prazo de validade explícito (mês/ano);

i) Os cuidados específicos de conservação, se for caso disso;

j) Os cuidados específicos quanto à eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos detritos provenientes desses medicamentos, se for caso disso;

k) O nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado;

l) O número da autorização de introdução no mercado;

m) O número do lote de fabrico;

n) A indicação de utilização para os medicamentos de automedicação.

Artigo 55.º

1. Os acondicionamentos primários não referidos nos n.ºs 2 e 3 devem conter as menções previstas nos artigos 54.º e 62.º

2. Quando contidos em embalagens externas em conformidade com o disposto nos artigos 54.º e 62.º, os acondicionamentos primários sob a forma de *blisters* devem incluir, pelo menos, as seguintes menções:

— a designação do medicamento tal como prevista na alínea a) do artigo 54.º,

— o nome do titular da autorização de introdução no mercado,

— o prazo de validade,

— o número do lote de fabrico.

3. Os pequenos acondicionamentos primários em que seja impossível mencionar as informações previstas nos artigos 54.º e 62.º devem incluir, pelo menos, as seguintes menções:

— a designação do medicamento e, se necessário, a dosagem e a via de administração,

— o modo de administração,

— o prazo de validade,

— o número de lote de fabrico,

— o conteúdo em peso, volume ou unidades.

Artigo 56.º

As menções previstas nos artigos 54.º, 55.º e 62.º devem ser inscritas de modo a que sejam claramente legíveis, facilmente compreensíveis e indeléveis.

▼B

Artigo 57.º

Em derrogação do artigo 60.º, os Estados-Membros podem exigir a observância de certas regras de rotulagem do medicamento que permitam a indicação:

— do preço do medicamento,

— das condições de reembolso pelos organismos de segurança social,

— do regime jurídico de fornecimento ao doente, em conformidade com o título VI,

— da identificação e da autenticidade do medicamento.

Artigo 58.º

É obrigatória a inclusão de uma bula na embalagem de todos os medicamentos, excepto se a informação requerida pelos artigos 59.º e 62.º estiver directamente inscrita na embalagem externa ou no acondicionamento primário.

Artigo 59.º

1. A bula é elaborada em conformidade com o resumo das características do produto. Deve incluir, por esta ordem:

a) No que respeita à identificação do medicamento:

— a designação do medicamento seguida da designação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância activa e a sua designação seja um nome de fantasia. Caso existam para um medicamento várias apresentações e/ou dosagens distintas, a apresentação e/ou dosagem (por exemplo, lactentes, crianças, adultos) devem constar da designação do medicamento,

— a composição qualitativa completa (em substâncias activas e excipientes), bem como a composição quantitativa em substâncias activas, utilizando as designações comuns, para cada apresentação do medicamento,

— a apresentação e o conteúdo em peso, volume ou unidade de administração para cada apresentação do medicamento,

— a categoria fármaco-terapêutica ou o tipo de actividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente,

— o nome e o endereço do titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante;

b) As indicações terapêuticas;

c) A enumeração das informações necessárias antes da tomada do medicamento:

— contra-indicações,

— precauções de utilização adequadas,

— interacções medicamentosas e outras (por exemplo: álcool, tabaco, alimentos) susceptíveis de afectar a acção do medicamento,

— advertências especiais;

Esta enumeração deve:

— ter em conta a situação especial de certas categorias de utilizadores (crianças, mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, idosos, pessoas com determinadas patologias específicas),

— mencionar, se for caso disso, os possíveis efeitos do tratamento na capacidade de conduzir veículos ou de manipular determinadas máquinas,

— incluir uma lista dos excipientes cujo conhecimento seja importante para uma utilização eficaz e segura do medicamento e que esteja prevista nas directrizes publicadas por força do artigo 65.º;

d) As habituais instruções necessárias à sua boa utilização, especialmente:

— a posologia,

— o modo e, se necessário, a via de administração,

▼B

— 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:

— a duração do tratamento, quando deva ser limitada,

— as medidas a tomar em caso de hiperdosagem (por exemplo, sintomas, tratamento de urgência),

— a atitude a adoptar, caso não tenham sido administradas uma ou mais doses,

— a indicação, se necessário, de que existe o risco de um síndroma de privação;

e) Uma descrição das reacções adversas que podem manifestar-se aquando da utilização normal do medicamento e, se necessário, as medidas a tomar. O doente deve ser expressamente convidado a comunicar ao seu médico ou farmacêutico qualquer reacção adversa não descrita na bula;

f) Uma chamada de atenção para o prazo de validade inscrito na embalagem, que inclua:

— uma advertência quanto aos perigos de não ser respeitado esse prazo,

— se for caso disso, precauções específicas relativas à conservação,

— se for caso disso, uma advertência contra certos sinais visíveis de deterioração;

g) A data em que a bula foi revista pela última vez.

2. Em derrogação da alínea b) do n.º 1, a autoridade competente pode decidir que determinadas indicações terapêuticas não sejam referidas na bula quando a divulgação dessas informações possa acarretar graves inconvenientes para o doente.

Artigo 60.º

Os Estados-Membros não podem proibir ou impedir a introdução no mercado, no seu território, de medicamentos por motivos relativos à rotulagem e à bula, quando esta respeite as normas do presente título.

Artigo 61.º

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 amostras ou reprodução da embalagem externa e do acondicionamento primário, bem como o projecto da bula.

2. A autoridade competente não se oporá à introdução do medicamento no mercado se a rotulagem ou a bula estiverem em conformidade com as normas do presente título e com as informações contidas no resumo das características do produto.

3. Qualquer projecto de alteração de um elemento da rotulagem ou da bula abrangido pelo presente título e que não esteja relacionado com o resumo das características do produto será submetido à apreciação das autoridades competentes para a autorização de introdução no mercado. Caso estas não se pronunciem contra o projecto 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 da bula, nos termos do n.º 3, não afecta a responsabilidade civil do fabricante nem, se for caso disso, do titular da autorização de introdução no mercado.

Artigo 62.º

A embalagem externa e a bula podem incluir sinais ou imagens destinados a explicitar certas informações mencionadas no artigo 54.º e no n.º 1 do artigo 59.º, bem como outras informações compatíveis com o

▼B

resumo das características do produto e úteis para a educação sanitária, sendo excluído todo e qualquer elemento de carácter publicitário.

Artigo 63.º

1. As menções previstas nos artigos 54.º, 59.º e 62.º relativas à rotulagem, devem ser redigidas na ou nas línguas oficiais do Estado-Membro em que se procede à introdução no mercado.

A disposição do primeiro parágrafo não impede que as referidas menções sejam redigidas em várias línguas, desde que as mesmas menções constem em todas as línguas utilizadas.

2. A bula deve ser redigida em termos claros e compreensíveis para o utilizador, na ou nas línguas oficiais do Estado-Membro em que se procede à introdução no mercado, e de modo a ser facilmente legível.

A disposição do primeiro parágrafo não impede que a bula possa ser redigida em várias línguas, desde que as mesmas informações constem em todas as línguas utilizadas.

3. Sempre que o medicamento não se destinar a ser fornecido ao paciente para automedicação, as autoridades competentes podem prever a não obrigatoriedade de incluir determinadas menções nos rótulos e nas bulas de certos medicamentos e de redigir a bula na ou nas línguas oficiais do Estado-Membro em que o medicamento é introduzido no mercado.

Artigo 64.º

Em caso de não cumprimento das normas do presente título, as autoridades competentes dos Estados-Membros podem, após notificação do interessado não seguida de cumprimento, proceder à suspensão da autorização de introdução no mercado até que a rotulagem e a bula do medicamento em causa estejam em conformidade com as normas do presente título.

Artigo 65.º

Se necessário, a Comissão publicará directrizes relativas, nomeadamente:

— à formulação de certas advertências especiais, no que respeita a determinadas categorias de medicamentos,

— às necessidades específicas de informações relativas à automedicação,

— à legibilidade das menções inscritas na rotulagem ou na bula,

— aos métodos de identificação e autenticação dos medicamentos,

— à lista dos excipientes que devem constar da rotulagem dos medicamentos, bem como ao modo de indicação dos referidos excipientes.

As directrizes serão adoptadas sob a forma de uma directiva, nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

Artigo 66.º

1. A embalagem externa e o recipiente de medicamentos que contenham radionuclídeos devem ser rotulados em conformidade com a regulamentação da Agência Internacional da Energia Atómica relativa à segurança do transporte de materiais radioactivos. Além disso, a rotulagem deve ser conforme às disposições dos n.ºs 2 e 3.

2. O rótulo da blindagem de protecção deve incluir as especificações referidas no artigo 54º. Além disso, a rotulagem da blindagem de protecção 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 radioactividade por dose ou por recipiente e o número de cápsulas ou, para os líquidos, o número de mililitros contidos no recipiente.

▼B

3. O rótulo do recipiente deve conter as seguintes informações:

— o número ou código do medicamento incluindo a designação ou o símbolo químico do radionuclídeo,

— a identificação do lote e data de validade,

— o símbolo internacional da radioactividade,

— o nome do fabricante,

— a quantidade de radioactividade tal como especificado no n.º 2.

Artigo 67.º

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 as disposições do artigo 59.º 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 68.º

Sem prejuízo do disposto no artigo 69.º, os medicamentos homeopáticos devem ser rotulados de acordo com as disposições do presente título e identificados pela menção da sua natureza homeopática em caracteres claros e legíveis.

Artigo 69.º

1. A rotulagem e, eventualmente, a bula dos medicamentos referidos no n.º 1 do artigo 14.º devem conter obrigatória e exclusivamente as seguintes menções, para além da indicação «medicamento homeopático» aposta de forma bem visível:

— denominação científica da(s) matéria(s)-prima(s), seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos da farmacopeia adoptada, de acordo com o n.º 5 do artigo 1.º,

— nome e endereço do titular do registo e, se for caso disso, do fabricante,

— modo de administração e, se necessário, via de administração,

— prazo de validade explícito (mês, ano),

— forma farmacêutica,

— capacidade do modelo para venda,

— precauções específicas de conservação, se for caso disso,

— advertência especial no caso de o medicamento assim o exigir,

— número do lote de fabrico,

— número de registo,

— «medicamento homeopático sem indicações terapêuticas aprovadas»,

— aviso aconselhando o paciente a consultar o médico se persistirem os sintomas durante a utilização do medicamento.

2. Em derrogação ao n.º 1, os Estados-Membros podem exigir o recurso a certas modalidades de rotulagem que permitam a indicação:

— do preço do medicamento,

— das condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

TÍTULO VI

CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Artigo 70.º

1. Sempre que autorizarem a introdução de um dado medicamento no mercado, as autoridades competentes especificarão a classificação do medicamento em:

— medicamento sujeito a receita médica,

▼B

— medicamento não sujeito a receita médica.

Para o efeito, aplicarão os critérios enunciados no n.º 1 do artigo 71.º

2. As autoridades competentes podem fixar subcategorias para os medicamentos que só podem ser fornecidos mediante receita médica. Nesse caso, devem utilizar a seguinte classificação:

a) Medicamentos de receita médica renovável ou não;

b) Medicamentos para os quais é obrigatória uma receita médica especial;

c) Medicamentos de receita médica restrita, reservados a certos meios especializados.

Artigo 71.º

1. Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que:

— possam constituir, directa ou indirectamente um risco, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, se não forem utilizados sob vigilância médica,

ou

— sejam com frequência utilizados em quantidade considerável para fins diferentes daquele a que se destinam, se daí puder resultar qualquer risco directo ou indirecto para a saúde,

ou

— contenham substâncias ou preparações à base dessas substâncias, cuja actividade e/ou reacções adversas seja indispensável aprofundar,

ou

— salvo excepção, sejam prescritos pelo médico para ser administrados por via parentérica.

2. 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:

— o medicamento contém, em dose não dispensada de receita, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos das convenções internacionais, como a Convenção das Nações Unidas de 1961 e 1971,

ou

— o medicamento pode, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizado para fins ilegais,

ou

— o medicamento contém uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, possa considerar-se, por precaução, incluída no grupo referido no segundo travessão.

3. Na previsão da subcategoria de medicamentos que carecem de receita médica restrita, os Estados-Membros devem ter em consideração os seguintes elementos:

— pelas suas características farmacológicas, pela sua novidade ou por motivos de saúde pública, o medicamento está reservado à realização de tratamentos que só possam efectuar-se em meio hospitalar,

ou

— o medicamento é utilizado no tratamento de patologias cujo diagnóstico deva ser efectuado 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,

ou

— o medicamento destina-se a pacientes ambulatórios mas a sua utilização pode produzir reacções adversas muito graves, pelo que requer uma receita passada, se necessário, por um especialista e uma vigilância especial durante o tratamento.

▼B

4. A autoridade competente pode derrogar à aplicação dos n.os 1, 2 e 3 atendendo:

a) À dose máxima única, à dose máxima diária, à dosagem, ao modo de apresentação e a determinados tipos de acondicionamento; e/ou

b) A outras condições de utilização que tenha determinado.

5. Caso não proceda à classificação de determinado medicamento numa das subcategorias referidas no n.º 2 do artigo 70.º, a autoridade competente deve, não obstante, ter em consideração os elementos referidos nos n.os 2 e 3 do presente artigo para determinar se um medicamento deve ou não ser classificado na categoria dos que carecem de receita médica.

Artigo 72.º

Os medicamentos não sujeitos a receita médica são os que não correspondem aos critérios enunciados no artigo 71.º

Artigo 73.º

As autoridades competentes elaborarão a lista dos medicamentos cujo fornecimento carece de receita médica no respectivo território, especificando, se necessário, a categoria a que pertencem, e actualizarão essa lista anualmente.

Artigo 74.º

Aquando da renovação quinquenal da autorização de introdução no mercado, ou quando cheguem ao conhecimento das autoridades competentes elementos novos, estas devem reexaminar e, se for caso disso, modificar a classificação do medicamento em questão, aplicando os critérios enunciados no artigo 71.º

Artigo 75.º

Os Estados-Membros comunicarão anualmente à Comissão e aos restantes Estados-Membros as alterações por eles introduzidas na lista referida no artigo 73.º

TÍTULO VII

DISTRIBUIÇÃO POR GROSSO DE MEDICAMENTOS

Artigo 76.º

Sem prejuízo do artigo 6.º, os Estados-Membros tomarão 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 conforme ao direito comunitário.

Artigo 77.º

1. Os Estados-Membros adoptarão todas as disposições necessárias para que a distribuição por grosso de medicamentos esteja condicionada à posse de uma autorização de exercício da actividade de grossista de medicamentos, que especifique o local para o qual essa autorização é válida.

2. Sempre que as pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público possam igualmente, por força da legislação interna, exercer uma actividade de grossista, ficam sujeitas à autorização referida no n.º 1.

3. A posse da autorização de fabrico sobrepõe-se à da distribuição por grosso dos medicamentos em causa nessa autorização. A posse de uma autorização para o exercício da actividade de grossista de medicamentos não dispensa da obrigação de possuir a autorização de fabrico e de preencher as condições estatuídas para o efeito, mesmo que a actividade de fabrico ou importação seja exercida acessoriamente.

▼B

4. A pedido da Comissão ou de qualquer Estado-Membro, os Estados-Membros devem prestar todas as informações necessárias acerca das autorizações individuais que tenham concedido ao abrigo do n.º 1.

5. O controlo das pessoas e estabelecimentos autorizados a exercer a actividade de grossista de medicamentos e a inspecção das respectivas instalações serão efectuados sob a responsabilidade do Estado-Membro que tenha concedido a autorização.

6. O Estado-Membro que tenha concedido a autorização referida no n.º 1 suspenderá ou revogará essa autorização se deixarem de se verificar as condições de autorização. Desse facto deve informar imediatamente os restantes Estados-Membros e a Comissão.

7. Sempre que um Estado-Membro considerar, no que respeita ao titular de uma autorização concedida nos termos do n.º 1 por outro Estado-Membro, que não se verificam ou deixaram de se verificar as condições de autorização, informará imediatamente desse facto a Comissão e o outro Estado-Membro. Este deve adoptar todas as medidas necessárias e comunicar à Comissão e ao primeiro Estado-Membro as decisões adoptadas e os motivos dessas decisões.

Artigo 78.º

Os Estados-Membros zelarão por que o processo de exame do pedido de autorização de distribuição não exceda 90 dias a contar da data de recepção do pedido pela autoridade competente do Estado-Membro em causa.

Se necessário, a autoridade competente pode exigir que o requerente preste todas as informações necessárias relativamente aos termos da autorização. Quando a autoridade competente fizer uso dessa faculdade, o prazo previsto no primeiro parágrafo fica suspenso enquanto não forem fornecidos os dados complementares necessários.

Artigo 79.º

Para obter a autorização de distribuição, o requerente deve satisfazer, no mínimo, as seguintes condições:

a) Dispor de locais, instalações e equipamentos adaptados e suficientes, por forma a assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos;

b) Dispor de pessoal, nomeadamente de uma pessoa responsável, como tal designada e qualificada, que preencha as condições previstas na legislação do Estado-Membro em causa;

c) Comprometer-se a cumprir as obrigações que lhe incumbem por força do artigo 80.º

Artigo 80.º

O titular da autorização de distribuição deve satisfazer, no mínimo, as seguintes condições:

a) Possibilitar a todo o tempo o acesso aos locais, instalações e equipamentos referidos na alínea a) do artigo 79.º aos agentes responsáveis pela sua inspecção;

b) Aprovisionar-se de medicamentos apenas junto de pessoas que possuam a autorização de distribuição ou estejam dispensadas dessa autorização por força do n.º 3 do artigo 77.º;

c) Apenas fornecer medicamentos a pessoas que possuam a autorização de distribuição ou estejam habilitadas a fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro em causa;

d) Dispor de um plano de emergência que permita a execução efectiva de uma acção de retirada do mercado ordenada pelas autoridades competentes ou encetada em cooperação com o fabricante do medicamento em questão ou com o titular da autorização de introdução do referido medicamento no mercado;

▼B

e) Conservar documentação, sob a forma de facturas de compra e venda, informatizada ou sob qualquer outra forma que, em relação a qualquer transacção de entrada e saída, contenha, no mínimo, as seguintes informações:

— a data,

— a designação do medicamento,

— a quantidade recebida ou fornecida,

— os nome e endereço do fornecedor ou do destinatário, consoante o caso;

f) Manter a documentação referida na alínea e) à disposição das autoridades competentes para efeitos de inspecção, durante um período de cinco anos;

g) Observar os princípios e directrizes relativos às boas práticas de distribuição previstas no artigo 84.º

Artigo 81.º

No que respeita ao abastecimento de medicamentos aos farmacêuticos e às pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público, os Estados-Membros não imporão ao titular da autorização de distribuição, concedida por outro Estado-Membro, qualquer obrigação, nomeadamente de serviço público, mais estrita que as que impõem às pessoas a que eles próprios permitem exercer uma actividade equivalente.

É, além disso, conveniente que tais obrigações se justifiquem, de acordo com o Tratado, por razões de protecção da saúde pública e sejam proporcionais ao objectivo dessa protecção.

Artigo 82.º

O grossista autorizado deve, em relação a todos os abastecimentos de medicamentos a qualquer pessoa autorizada ou habilitada a fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro em causa, juntar um documento que inclua:

— a data,

— a designação e a apresentação do medicamento,

— a quantidade fornecida,

— os nomes e endereços do fornecedor e do destinatário.

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para garantir que as pessoas habilitadas a fornecer medicamentos ao público possam prestar as informações que permitam retraçar as vias de distribuição de cada medicamento.

Artigo 83.º

O disposto no presente título não prejudica a aplicação de disposições mais estritas a que os Estados-Membros sujeitem a distribuição por grosso:

— de substâncias narcóticas ou psicotrópicas no seu território,

— de medicamentos derivados do sangue,

— de medicamentos imunológicos,

— de medicamentos radiofarmacêuticos.

Artigo 84.º

A Comissão publicará directrizes relativas às boas práticas de distribuição. Para o efeito, consultará o Comité de Especialidades Farmacêuticas e o Comité Farmacêutico instituído pela Decisão 75/ /320/CEE do Conselho ([1]).

([1]) JO L 187 de 9.6.1975, p. 23.

▼B

Artigo 85.º

As disposições do presente título são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos, à excepção dos referidos no n.º 1 do artigo 14.º

TÍTULO VIII

PUBLICIDADE

Artigo 86.º

1. Para efeitos do presente título, entende-se por «publicidade dos medicamentos»: qualquer acção de informação, de prospecção ou de incentivo destinada a promover a prescrição, o fornecimento, a venda ou o consumo de medicamentos; abrange, em especial:

— a publicidade dos medicamentos junto do público em geral,

— a publicidade dos medicamentos junto das pessoas habilitadas a receitá-los ou a fornecê-los,

— a visita de delegados de propaganda médica a pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos,

— o fornecimento de amostras de medicamentos,

— o incentivo à prescrição ou ao fornecimento de medicamentos, através da concessão, oferta ou promessa de benefícios pecuniários ou em espécie, excepto quando o seu valor intrínseco seja insignificante,

— o patrocínio de reuniões de promoção a que assistam pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos,

— o patrocínio de congressos científicos em que participem pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos, nomeadamente a tomada a cargo das respectivas despesas de deslocação e estadia nessa ocasião.

2. O presente título não abrange:

— a rotulagem e a bula dos medicamentos que são abrangidos pelo título V,

— a correspondência, eventualmente acompanhada de qualquer documento não publicitário, necessária para dar resposta a uma pergunta específica sobre determinado medicamento,

— 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 qualquer informação sobre o medicamento,

— as informações relativas à saúde humana ou a doenças humanas, desde que não façam referência, ainda que indirecta, a um medicamento.

Artigo 87.º

1. Os Estados-Membros devem proibir toda a publicidade de medicamentos para os quais não tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado conforme com o direito comunitário.

2. Todos os elementos da publicidade dos medicamentos devem estar de acordo com as informações constantes do resumo das características do produto.

3. A publicidade dos medicamentos:

— deve fomentar a utilização racional dos medicamentos, apresentando-os de modo objectivo e sem exagerar as suas propriedades,

— não pode ser enganosa.

Artigo 88.º

1. Os Estados-Membros devem proibir a publicidade junto do público em geral dos medicamentos que:

— só possam ser fornecidos mediante receita médica, nos termos do título VI,

▼B

— contenham psicotrópicos ou estupefacientes, nos termos das convenções internacionais como a Convenção das Nações Unidas de 1961 e 1971,

— não possam ser objecto de publicidade junto do público em geral, nos termos do n.º 2, segundo parágrafo.

2. Podem ser objecto 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 para efeitos de diagnóstico, prescrição ou vigilância do tratamento, e se necessário com o conselho do farmacêutico.

Os Estados-Membros proibirão, na publicidade junto do público, a menção de indicações terapêuticas, tais como:

— tuberculose,

— doenças venéreas,

— outras doenças infecciosas graves,

— cancro e outras doenças tumorais,

— insónia crónica,

— diabetes e outras doenças do metabolismo.

3. Os Estados-Membros podem proibir no seu território a publicidade junto do público em geral dos medicamentos reembolsáveis.

4. A proibição referida no n.º 1 não se aplica às campanhas de vacinação efectuadas pela indústria aprovadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros.

5. A proibição a que se refere o n.º 1 aplica-se sem prejuízo do disposto no artigo 14.º da Directiva 89/552/CEE.

6. Os Estados-Membros devem proibir a distribuição directa de medicamentos ao público, para efeitos de promoção pela indústria; podem, contudo, em casos excepcionais, autorizar essa distribuição para outros fins.

Artigo 89.º

1. Sem prejuízo do disposto no artigo 88.º, toda a publicidade de um dado medicamento junto do público em geral deve:

a) Ser concebida por forma a que o carácter publicitário da mensagem seja evidente e o produto seja claramente identificado como medicamento;

b) Incluir, no mínimo:

— a denominação do medicamento, bem como a denominação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância activa,

— as informações indispensáveis à adequada utilização do medicamento,

— um convite explícito e legível à leitura atenta das instruções que constam da bula ou da embalagem externa, consoante o caso.

2. Os Estados-Membros podem prever que a publicidade de um medicamento junto do público possa, em derrogação do n.º 1, incluir apenas a denominação do medicamento, quando se destine exclusivamente a recordar essa mesma denominação.

Artigo 90.º

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 acção do medicamento, sem reacções adversas, com resultados superiores ou equivalentes aos de outro tratamento ou medicamento;

▼B

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; esta proibição não se aplica às campanhas de vacinação referidas no n.º 4 do artigo 88.º;

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 género alimentício, 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;

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 acção de um medicamento no corpo humano ou em partes do corpo humano;

l) Refira que o medicamento recebeu uma autorização de introdução no mercado.

Artigo 91.º

1. Toda a publicidade de um medicamento junto das pessoas habilitadas para o receitar ou fornecer deve incluir:

— as informações essenciais compatíveis com o resumo das características do produto,

— a classificação do medicamento para efeitos de fornecimento.

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 prever que a publicidade de dado medicamento junto das pessoas habilitadas para o receitar ou fornecer pode, em derrogação do n.º 1, incluir apenas a denominação do medicamento, quando tenha exclusivamente por objectivo recordar essa mesma denominação.

Artigo 92.º

1. Toda a documentação relativa a um dado medicamento, que seja distribuída no âmbito da promoção deste junto das pessoas habilitadas para o receitar ou fornecer deve incluir, no mínimo, as informações a que se refere o n.º 1 do artigo 91.º, e indicar a data em que foi estabelecida ou revista pela última vez.

2. Todas as informações contidas na documentação a que se refere o n.º 1 devem ser exactas, actualizadas, verificáveis e suficientemente completas para que o destinatário possa formar uma opinião pessoal quanto ao valor terapêutico do medicamento.

3. As citações, quadros e outras ilustrações provenientes de revistas médicas ou obras científicas utilizadas na documentação referida no n.º 1 devem ser fielmente reproduzidas e indicada a sua fonte exacta.

Artigo 93.º

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 apresentam.

▼B

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 produto, completado, quando a legislação do Estado-Membro o permita, pelas informações sobre o preço e as condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

3. Os delegados de propaganda médica devem comunicar ao serviço científico referido no n.º 1 do artigo 98.º quaisquer informações relativas à utilização dos medicamentos que promovem, em especial no que se refere a reacções adversas, que lhes sejam transmitidas pelas pessoas visitadas.

Artigo 94.º

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, excepto quando se trate de objectos de valor insignificante e não estejam relacionados com a prática da medicina ou da farmacologia.

2. Nas acções de promoção de vendas, o acolhimento deve ser sempre de nível razoável e ter um carácter acessório em relação ao objectivo principal da reunião; não pode ser alargado a pessoas que não sejam profissionais da saúde.

3. As pessoas habilitadas a receitar ou fornecer medicamentos não podem solicitar nem aceitar qualquer dos incentivos proibidos por força 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 afectadas pelos n.os 1, 2 e 3.

Artigo 95.º

O disposto no n.º 1 do artigo 94.º não obsta ao acolhimento de forma directa ou indirecta, em manifestações de carácter exclusivamente profissional e científico; esse acolhimento deve ser sempre de nível razoável, ter um carácter acessório em relação ao objectivo científico principal da reunião e não ser alargado a pessoas que não sejam profissionais da saúde.

Artigo 96.º

1. As amostras gratuitas apenas podem ser entregues a título excepcional às pessoas habilitadas a receitar e nas seguintes condições:

a) Um número limitado de amostras de cada medicamento por ano e por pessoa habilitada a receitar;

b) Cada fornecimento de amostras deve ter por base um pedido escrito, datado e assinado, proveniente da pessoa habilitada a receitar;

c) As entidades que fornecem as amostras devem criar um sistema adequado de controlo e de responsabilização;

d) As amostras devem ser idênticas à 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 um exemplar do resumo das características do produto;

g) Não pode ser fornecida qualquer amostra de medicamentos contendo psicotrópicos ou estupefacientes, nos termos das convenções internacionais, como a Convenção das Nações Unidas de 1961 e 1971.

2. Os Estados-Membros podem restringir ainda mais a distribuição de amostras de determinados medicamentos.

▼B

Artigo 97.º

1. Os Estados-Membros velarão por que existam meios adequados e eficazes para o controlo da publicidade dos medicamentos. Esses meios, que podem basear-se num sistema de controlo prévio, 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 título, possam intentar uma acção judicial contra essa publicidade ou submeter essa publicidade à apreciação de um órgão administrativo competente, quer para deliberar sobre as queixas quer para prosseguir as acções judiciais adequadas.

2. No âmbito das disposições a que se refere o n.º 1, os Estados-Membros conferirão aos tribunais ou aos órgãos administrativos os poderes que os habilitem, no caso de considerarem que tais medidas são necessárias, tendo em conta todos os interesses em jogo e, nomeadamente, o interesse geral:

— a ordenar a cessação de uma publicidade enganosa ou a dar início aos procedimentos adequados para fazer cessar esta publicidade,

ou

— 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 eminente,

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 prever 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 aos órgãos administrativos os poderes que os habilitem, tendo em vista eliminar os efeitos persistentes de uma publicidade enganosa cuja cessação tenha sido ordenada por decisão definitiva:

— a exigir a publicação dessa decisão, no todo ou em parte, na forma que considerarem adequada,

— a exigir a publicação de um comunicado rectificativo.

5. Os n.os 1 a 4 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.

Artigo 98.º

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve criar na sua empresa um serviço científico responsável pela informação relativa aos medicamentos que introduza no mercado.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve:

— manter à disposição ou comunicar às autoridades ou órgãos responsáveis pelo controlo da publicidade farmacêutica um exemplar de toda a publicidade realizada pela sua empresa, acompanhado de uma ficha que mencione os destinatários, o modo de difusão e a data da primeira difusão,

— certificar-se de que a publicidade farmacêutica efectuada pela sua empresa observa as disposições do presente título,

— verificar se os delegados de propaganda médica ao serviço da sua empresa são adequadamente formados e respeitam as obrigações que lhes incumbem nos termos dos n.os 2 e 3 do artigo 93.º,

— fornecer às autoridades ou aos órgãos responsáveis pelo controlo da publicidade farmacêutica as informações e a assistência de que carecem para o exercício das suas competências,

▼B

— zelar por que as decisões adoptadas pelas autoridades ou pelos órgãos responsáveis pelo controlo da publicidade farmacêutica sejam imediata e inteiramente respeitadas.

Artigo 99.º

Os Estados-Membros tomarão as medidas adequadas para garantir a aplicação de todas as disposições do presente título e estabelecerão, nomeadamente, as sanções a aplicar em caso de infracção às disposições adoptadas para execução do presente título.

Artigo 100.º

A publicidade dos medicamentos homeopáticos referidos no n.º 2 do artigo 13.º e no n.º 1 do artigo 14.º está sujeita às disposições do presente título, com excepção do n.º 1 do artigo 87.º

No entanto, na publicidade desses medicamentos, só se podem utilizar as informações constantes do n.º 1 do artigo 69.º

Além disso, qualquer Estado-Membro pode proibir, no seu território, qualquer tipo de publicidade aos medicamentos homeopáticos referidos no n.º 2 do artigo 13.º e no n.º 1 do artigo 14.º

TÍTULO IX

FARMACOVILIGÂNCIA

Artigo 101.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para incentivar os médicos e outros profissionais de saúde a comunicarem às autoridades competentes os casos de suspeita de reacções adversas.

Os Estados-Membros podem impor exigências específicas aos médicos e outros profissionais de saúde no que respeita à comunicação de suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas, em particular quando a comunicação constitua uma condição para a autorização de introdução no mercado.

Artigo 102.º

A fim de garantir a adopção de decisões regulamentares adequadas relativamente aos medicamentos autorizados na Comunidade, face às informações obtidas sobre suspeitas de reacções adversas dos medicamentos em condições normais de utilização, os Estados-Membros devem criar um sistema de farmacovigilância. A este sistema incumbirá recolher informações úteis para a vigilância dos medicamentos, nomeadamente sobre as suas reacções adversas no ser humano, e proceder à avaliação científica dessas informações.

Tais informações devem ser sistematicamente cotejadas com os dados respeitantes ao consumo dos medicamentos.

Este sistema deverá atender igualmente a todas as informações disponíveis sobre a utilização indevida e abusiva dos medicamentos com possível impacto na avaliação dos respectivos riscos e benefícios.

Artigo 103.º

O titular da autorização de introdução no mercado deve ter permanente e continuamente à disposição uma pessoa com qualificações apropriadas em matéria de farmacovigilância.

A essa pessoa incumbe:

a) Criar e gerir um sistema que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas ao pessoal e aos delegados de informação da empresa seja recolhida, avaliada e coligida a fim de estar disponível em pelo menos um lugar determinado;

▼B

b) Preparar e submeter às autoridades competentes os relatórios previstos no artigo 104.º, na forma por elas determinada, em conformidade com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 106.º;

c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes de informações adicionais necessárias à avaliação das vantagens e dos riscos de um medicamento, incluindo informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição do medicamento em questão.

d) Fornecer às autoridades competentes quaisquer outros dados relevantes para a avaliação dos riscos e benefícios de um medicamento, nomeadamente dados adequados sobre estudos de segurança pós-autorização.

Artigo 104.º

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve manter registos pormenorizados de todas as suspeitas de reacções adversas ocorridas quer na Comunidade quer em países terceiros.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve registar e comunicar imediatamente e o mais tardar até 15 dias a contar da recepção da informação, à autoridade competente do Estado-Membro em cujo território o incidente tenha ocorrido, todas as suspeitas de reacções adversas graves que lhe sejam comunicadas por profissionais de saúde.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve registar e comunicar imediatamente e o mais tardar até 15 dias a contar da recepção da informação, à autoridade competente do Estado-Membro em cujo território o incidente tenha ocorrido, todas as outras suspeitas de reacções adversas graves, que preencham os critérios de comunicação, em conformidade com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 106.º, de que deva, razoavelmente, ter conhecimento.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas que ocorram no território de um país terceiro e que sejam levadas ao seu conhecimento por um profissional de saúde sejam notificadas imediatamente e o mais tardar até 15 dias a contar da recepção da informação, em conformidade com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 106.º, a fim de que a Agência e as autoridades competentes dos Estados-Membros em que o medicamento está autorizado delas possam ter conhecimento.

5. No que respeita aos medicamentos abrangidos pela Directiva 87/22/CEE, ou que tenham beneficiado dos processos de reconhecimento mútuo nos termos dos artigos 17.º e 18.º da presente directiva, ou do n.º 4 do artigo 28.º da presente directiva, e aos medicamentos objecto de processos previstos nos artigos 32.º, 33.º e 34.º da presente directiva, o titular da autorização de introdução no mercado deve igualmente assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridos na Comunidade sejam comunicadas observando-se o formato e a periocidade que venha a ser acordada com o Estado-Membro de referência, ou com uma autoridade competente que aja na qualidade de Estado-Membro de referência, por forma a que estejam acessíveis ao Estado-Membro de referência.

6. A menos que tenham sido estabelecidos outros requisitos, quer como condição para a concessão da autorização, quer subsequentemente, tal como indicado nas directrizes referidas no n.º 1 do artigo 106.º, a comunicação de quaisquer reacções adversas deve ser feita à autoridade competente, sob a forma de relatório periódico actualizado de segurança, quer imediatamente, mediante pedido, quer periodicamente, semestralmente, nos primeiros dois anos após a autorização, anualmente, nos dois anos subsequentes, e aquando da primeira renovação. A partir de então, os relatórios periódicos actualizados de segurança devem ser apresentados quinquenalmente, juntamente com o pedido de renovação da autorização. Dos relatórios periódicos actualizados de segurança deve constar uma avaliação científica dos riscos e benefícios do medicamento.

▼B

7. Após a concessão da autorização de introdução no mercado, o respectivo titular pode requerer a alteração dos prazos referidos no presente artigo, nos termos do Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão ([1]).

Artigo 105.º

1. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, deve criar uma rede de processamento de dados para facilitar o intercâmbio de dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário, destinada a permitir que as autoridades competentes partilhem a informação ao mesmo tempo.

2. Através do recurso à rede prevista no n.º 1, os Estados-Membros devem assegurar que a comunicação de suspeitas de reacções adversas graves nos respectivos territórios seja prontamente feita à Agência e ao responsável pela introdução no mercado, o mais tardar até 15 dias a contar da comunicação.

3. Os Estados-Membros devem assegurar que a comunicação de suspeitas de reacções adversas graves nos respectivos territórios seja imediatamente enviada ao titular da autorização de introdução no mercado, o mais tardar até 15 dias a contar da comunicação.

Artigo 106.º

1. Para facilitar o intercâmbio de informações relativas à farmacovigilância a nível da Comunidade, a Comissão, depois de consultar a Agência, os Estados-Membros e os interessados directos, elaborará directrizes para a recolha, verificação e apresentação das comunicações de reacções adversas, nomeadamente os requisitos técnicos de intercâmbio electrónico de dados de farmacovigilância em conformidade com os formatos internacionalmente aprovados, e devem publicar um documento que faça referência a uma terminologia médica internacionalmente aprovada.

Essas directrizes serão publicadas no volume 9 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia* e terão em conta os trabalhos de harmonização internacional no domínio da farmacovigilância.

2. O titular da autorização de introdução no mercado e as autoridades competentes devem reportar-se às directrizes referidas no n.º 1 no que respeita à interpretação das definições previstas no artigo 1.º, pontos 11 a 16, e os princípios constantes do presente título.

Artigo 107.º

1. Caso, na sequência da análise dos dados de farmacovigilância, um Estado-Membro considere que a autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, revogada ou alterada de acordo com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 106.º, deve informar imediatamente do facto a Agência, os restantes Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado.

2. Em caso de urgência, o Estado-Membro em causa pode suspender a autorização de introdução de um medicamento no mercado, desde que notifique a Agência, a Comissão e os restantes Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte.

Artigo 108.º

Todas as alterações que se revelarem necessárias para adaptar as disposições dos artigos 101.º a 107.º ao progresso científico e técnico serão adoptadas nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

([1]) JO L 55 de 11.3.1995, p. 7. Regulamento com a redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1146/98 (JO L 159 de 3.6.1998, p. 31).

▼B

TÍTULO X

NORMAS ESPECIAIS RELATIVAS A MEDICAMENTOS DERIVADOS DO SANGUE E DO PLASMA HUMANOS

▼M1

Artigo 109.º

À colheita e análise de sangue e plasma humanos aplica-se o disposto na Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro de 2003, que estabelece normas de qualidade e segurança em relação à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos e que altera a Directiva 2001/83/CE ([1]).

▼B

Artigo 110.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para promover a auto-suficiência da Comunidade em sangue e plasma humanos. Para o efeito, estimularão as dádivas voluntárias e não remuneradas de sangue e tomarão todas as medidas necessárias para o desenvolvimento da produção e da utilização dos produtos derivados do sangue e do plasma humanos provenientes de dádivas voluntárias e não remuneradas. Os Estados-Membros notificarão a Comissão das medidas adoptadas.

TÍTULO XI

FISCALIZAÇÃO E SANÇÕES

Artigo 111.º

1. A autoridade competente do Estado-Membro em causa certificar-se-á, por meio de inspecções repetidas, de que são respeitadas as prescrições legais relativas aos medicamentos.

As inspecções serão efectuadas por agentes da autoridade competente que devem estar habilitados a:

a) Proceder à inspecção dos estabelecimentos de fabrico e de comércio assim como dos laboratórios encarregados pelo titular da autorização de fabrico de efectuar controlos nos termos do artigo 20.º;

b) Colher amostras;

c) Tomar conhecimento de todos os documentos que se reportem ao objecto das inspecções, com reserva das disposições em vigor nos Estados-Membros a 21 de Maio de 1975, que limitem esta faculdade no que respeita à descrição do modo de preparação.

2. Os Estados-Membros adoptarão todas as disposições úteis para que os processos de fabrico de medicamentos imunológicos sejam devidamente validados e permitam assegurar de modo contínuo a conformidade dos lotes.

3. Após cada uma das inspecções mencionadas no n.º 1, os agentes da autoridade competente apresentarão um relatório sobre a observância, por parte do fabricante, dos princípios e das directrizes de boas práticas de fabrico referidos no artigo 47.º O teor desses relatórios será comunicado ao fabricante sujeito a inspecção.

Artigo 112.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que o titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, o titular da autorização de fabrico comprovem a execução dos controlos realizados no medicamento e/ou nos componentes e produtos intermédios do fabrico, segundo os métodos fixados para a autorização de introdução no mercado referidos no n.º 3, alínea h), do artigo 8.º

([1]) JO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

▼B

Artigo 113.º

Para efeitos de aplicação do disposto no artigo 112.º, os Estados-Membros podem exigir aos fabricantes de medicamentos imunológicos ou de medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos a apresentação à autoridade competente de cópia de todos os relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada, nos termos do artigo 51.º

Artigo 114.º

1. Sempre que o considere necessário no interesse da saúde pública, um Estado-Membro pode exigir que o titular da autorização de introdução no mercado:

— de uma vacina viva,

— de um medicamento imunológico utilizado na imunização primária de crianças de tenra idade ou de grupos de risco,

— de um medicamento imunológico utilizado nos programas de imunização no domínio da saúde pública, ou

— de um medicamento imunológico novo ou fabricado com a ajuda de técnicas novas ou modificadas, ou que apresentem um carácter de novidade para determinado fabricante, durante um período transitório normalmente fixado na autorização de introdução no mercado,

submeta ao controlo de um laboratório de Estado, ou de um laboratório designado para o efeito, amostras de cada lote do produto a granel e/ou do medicamento, antes da sua introdução em circulação, a não ser que, no caso de um lote fabricado noutro Estado-Membro, a autoridade competente deste Estado-Membro tenha já analisado o lote em causa e o tenha declarado conforme às especificações aprovadas. Os Estados-Membros garantirão que este exame esteja terminado no prazo de 60 dias a contar da recepção das amostras.

2. Se, no interesse da saúde, a legislação de um Estado-Membro o previr, as autoridades competentes podem exigir que o titular da autorização de introdução no mercado de medicamentos derivados do plasma ou do sangue humanos submeta ao controlo de um laboratório estatal ou de um laboratório designado para esse efeito amostras de cada lote do produto a granel e/ou do medicamento antes da sua entrada em circulação, 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. Os Estados-Membros velarão por que este exame esteja terminado no prazo de 60 dias a contar da data de recepção das amostras.

Artigo 115.º

Os Estados-Membros adoptarão todas as disposições necessárias para que os processos de fabrico e de purificação utilizados na produção de medicamentos derivados de sangue ou de plasma humanos sejam devidamente validados e permitam assegurar de modo contínuo a conformidade dos lotes e garantir, na medida em que o desenvolvimento da técnica o permita, a ausência de contaminação viral específica. Para o efeito, o fabricante deve comunicar às autoridades competentes o método utilizado para deduzir ou eliminar os vírus patogénicos susceptíveis de serem transmitidos pelos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos. As autoridades competentes podem submeter ao controlo de um laboratório estatal ou de um laboratório designado para esse efeito amostras do produto a granel e/ /ou do medicamento, por ocasião do exame do pedido previsto no artigo 19.º ou após a emissão da autorização de introdução no mercado.

Artigo 116.º

As autoridades competentes dos Estados-Membros suspenderão ou revogarão a autorização de introdução no mercado, quando se revelar que o medicamento é nocivo nas condições normais de emprego ou que falta o efeito terapêutico ou, por fim, que o medicamento não tem a composição quantitativa e qualitativa declarada. O efeito terapêutico falta quando se apurar que o medicamento não permite obter resultados terapêuticos.

▼B

A autorização será igualmente suspensa ou revogada quando se reconheça que as informações que constam do processo, por força do artigo 8.º, do n.º 1 do artigo 10.º e do artigo 11.º estão erradas ou não foram alteradas nos termos do artigo 23.º ou quando os controlos previstos no artigo 112.º não são efectuados.

Artigo 117.º

1. Sem prejuízo das medidas previstas no artigo 116.º, os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que o fornecimento do medicamento seja proibido e o medicamento seja retirado do mercado sempre que:

a) Se demonstrar que o medicamento é nocivo em condições normais de utilização;

ou

b) Houver ausência de efeito terapêutico do medicamento;

ou

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

ou

d) Os controlos do medicamento e/ou dos componentes e produtos intermédios do fabrico não tiverem sido efectuados ou outra exigência ou obrigação relativa à concessão da autorização de fabrico não tiver sido respeitada.

2. A autoridade competente pode restringir a proibição do fornecimento e a retirada do mercado apenas aos lotes de fabrico que forem contestados.

Artigo 118.º

1. A autoridade competente suspenderá ou revogará a autorização em matéria de fabrico para uma categoria de preparações ou para o conjunto de preparações sempre que uma das exigências previstas no artigo 41.º deixar de ser observada.

2. A autoridade competente, além das medidas previstas no artigo 117.º, pode, quer suspender o fabrico ou a importação de medicamentos provenientes de países terceiros, quer suspender ou revogar a autorização referida no artigo 43.º para uma categoria de preparações ou para o conjunto de preparações no caso de violação dos artigos 42.º, 46.º, 51.º e 112.º

Artigo 119.º

São aplicáveis aos medicamentos homeopáticos as disposições previstas no presente título, sob reserva das disposições do n.º 3 do artigo 14.º

TÍTULO XII

COMITÉ PERMANENTE

Artigo 120.º

As alterações necessárias para adaptar o anexo I ao progresso científico e técnico serão adoptadas nos termos do no n.º 2 do artigo 121.º

Artigo 121.º

1. A Comissão é assistida por um Comité Permanente dos Medicamentos de Uso Humano para a adaptação ao progresso técnico das directivas destinadas a eliminar os entraves técnicos ao comércio no sector dos medicamentos (a seguir denominado «Comité Permanente»).

2. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os artigos 5.º e 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no artigo 8.º da mesma.

▼B

O prazo previsto no n.º6 do artigo 5.º da Decisão 1999/468/CE é de três meses.

3. O Comité Permanente aprovará o seu regulamento interno.

TÍTULO XIII

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 122.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que as autoridades competentes em causa transmitam entre si as informações apropriadas para garantir o respeito pelas exigências fixadas para a autorização de fabrico ou para a autorização de introdução no mercado.

Mediante pedido fundamentado, os Estados-Membros comunicarão imediatamente os relatórios referidos no n.º 3 do artigo 111.º às autoridades competentes de outro Estado-Membro. Se, após análise dos relatórios, o Estado-Membro que os tiver recebido considerar que não pode aceitar as conclusões da autoridade competente do Estado-Membro em que o relatório foi elaborado, deve informar a autoridade competente em questão das suas razões e pode exigir informações suplementares. Os Estados-Membros em causa envidarão esforços para chegarem a acordo. Se necessário, em caso de divergências graves, a Comissão será informada por um dos Estados-Membros em causa.

Artigo 123.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que as decisões de autorização de introdução no mercado, de recusa ou de revogação de autorização de introdução no mercado, de anulação de decisão de recusa ou de revogação de autorização de introdução no mercado, de proibição de fornecimento, de retirada do mercado e os seus motivos sejam imediatamente levados ao conhecimento da Agência.

2. O titular da autorização de introdução de um medicamento no mercado deve comunicar imediatamente os Estados-Membros em causa de qualquer acção por ele empreendida no sentido de suspender ou retirar um medicamento do mercado, bem como as razões de tal acção, se a mesma disser respeito à eficácia do medicamento ou à protecção da saúde pública. Os Estados-Membros devem assegurar que esta informação seja levada ao conhecimento da Agência.

3. Os Estados-Membros assegurarão que seja imediatamente comunicada à Organização Mundial de Saúde, com cópia para a Agência, uma informação adequada sobre as acções empreendidas nos termos dos n.ºs 1 e 2, que sejam susceptíveis de ter efeitos sobre a protecção da saúde pública em países terceiros.

4. A Comissão publicará anualmente uma lista dos medicamentos proibidos na Comunidade.

Artigo 124.º

Os Estados-Membros devem transmitir entre si todas as informações necessárias para garantir a qualidade e a inocuidade dos medicamentos homeopáticos fabricados e introduzidos no mercado da Comunidade, nomeadamente as mencionadas nos artigos 122.º e 123.º

Artigo 125.º

Qualquer decisão das autoridades competentes dos Estados-Membros visada na presente directiva deve ser fundamentada de maneira precisa.

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.

Cada Estado-Membro publicará no seu Jornal Oficial as autorizações de introdução no mercado, bem como as decisões de revogação.

▼B

Artigo 126.º

A autorização de introdução no mercado apenas pode ser recusada, suspensa ou revogada pelas razões enumeradas na presente directiva.

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 enumerados nos artigos 117.º e 118.º

Artigo 127.º

1. A pedido do fabricante, do exportador, ou das autoridades de um país terceiro importador, os Estados-Membros certificarão a titularidade, por parte de um fabricante de medicamentos, da autorização de fabrico. Ao emitirem esses certificados, os Estados-Membros respeitarão as seguintes condições:

a) Tomarão em linha de conta as disposições administrativas em vigor na Organização Mundial de Saúde;

b) Fornecerão, para os medicamentos destinados à exportação já autorizados no seu território, o resumo das características do produto, tal como aprovado nos termos do artigo 21.º

2. Quando o fabricante não possuir uma autorização de introdução no mercado, deve fornecer às autoridades competentes para a emissão do certificado referido no n.º 1 uma declaração em que justifique os motivos pelos quais não dispõe dessa autorização.

TÍTULO XIV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 128.º

As Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/ /343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/ /CEE e 92/73/CEE, tais como alteradas pelas directivas que constam da parte A do anexo II, são revogadas, sem prejuízo das obrigações dos Estados-Membros relativamente aos prazos de transposição que constam da parte B do anexo II.

As referências feitas às directivas revogadas devem entender-se como feitas à presente directiva e ser lidas de acordo com o quadro de correspondência que consta do anexo III.

Artigo 129.º

A presente directiva entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

Artigo 130.º

Os Estados-Membros são destinatários da presente directiva.

▼M2

ANEXO I

NORMAS E PROTOCOLOS ANALÍTICOS, FARMACOTÓXICOLÓGICOS E CLÍNICOS EM MATÉRIA DE ENSAIOS DE MEDICAMENTOS

ÍNDICE

Introdução e princípios gerais . . . . .

Parte I: 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. Modelos 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 os 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 químicas, farmacêuticas e biológicas relativas aos medicamentos que contêm substâncias activas químicas e/ou biológicas . . . . .

3.1. Formato e apresentação . . . . .

3.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos . . . . .

3.2.1. Substância(s) activa(s) . . . . .

3.2.1.1. Informação geral e informação relacionadas com os materiais de base e as matérias-primas . . . . .

3.2.1.2. Processo de fabrico da(s) substância(s) activa(s) . . . . .

3.2.1.3. Caracterização da(s) substância(s) activa(s) . . . . .

3.2.1.4. Controlo da(s) substância(s) activa(s) . . . . .

3.2.1.5. Substâncias ou preparações de referência . . . . .

3.2.1.6. Recipiente e sistema de fecho da substância activa . . . . .

3.2.1.7. Estabilidade da(s) substância(s) activa(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. Substâncias ou preparações 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 . . . . .

▼**M2**

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 biofarmacêuticos . . . . . .

5.2.2. Relatórios de estudos farmacocinéticos relevantes que utilizam substâncias biológicas de origem humana . . . . . .

5.2.3. Relatórios de estudos farmacocinéticos no homem . . . . . .

5.2.4. Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser homem . . . . . .

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 abreviados de autorização de introdução no mercado — requisitos específicos . .

1. Uso terapêutico bem estabelecido . . . . . .

2. Medicamentos essencialmente similares . . . . . .

3. Dados suplementares necessários em situações específicas . . . . . .

4. Medicamentos biológicos similares . . . . . .

5. Associações fixas de medicamentos . . . . . .

6. Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais . . . . . .

7. Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado . . . . . .

Parte III: Requisitos para pedidos específicos de autorização de introdução no mercado . . . . . .

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. Medicamentos de terapia genética (de origem humana e xenogénica) . . . . . .

1.1. Diversidade dos medicamentos de terapia genética . . . . . .

1.2. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 3 . . . . . .

2. Medicamentos de terapia com células somáticas (de origem humana e xenogénica) . . .

3. Requisitos específicos para os medicamentos de terapia genética e terapia com células somáticas (de origem humana e xenogénica) no que respeita aos módulos 4 e 5 . . . . . .

3.1. Módulo 4 . . . . . .

3.2. Módulo 5 . . . . . .

3.2.1. Estudos de farmacologia humana e de eficácia . . . . . .

▼**M2**

3.2.2. Segurança . . . . . .

4. Declaração específica sobre medicamentos de xenotransplantação . . . . . .

▼M2

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 directrizes 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 acimareferido.

(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, adoptadas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e publicadas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (AEAM), 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 aspectos 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 Directiva 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 efectuados no interior da União Europeia devem respeitar os requisitos da Directiva 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 efectuados 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 Directiva 2001/20/CE. Devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos reflectidos, por exemplo, na Declaração de Helsínquia.

---

(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.

▼M2

(9) Os estudos não clínicos (farmacotoxicológicos) devem ser realizados em conformidade com as disposições relacionadas com as boas práticas de laboratório estabelecidas na Directiva 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 ([1]) e na Directiva 88/320/CEE do Conselho relativa à inspecção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL) ([2]).

(10) Os Estados-Membros devem também garantir que todos os ensaios realizados com animais decorram em conformidade com a Directiva 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 protecção 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 ([3]) e (CE) n.º 1085/2003 ([4]) 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 excepcionais 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 objecto de pedido deve ser identificado através da respectivo nome e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da forma farmacêutica, do modo de administração, da dosagem e da apresentação final, incluindo a embalagem.

Deve indicar-se o nome e endereço do requerente, bem como dos fabricantes, e das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico

([1]) JO L 15 de 17.1.1987, p. 29.
([2]) JO L 145 de 11.6.1988, p. 35.
([3]) Ver página 1 do presente Jornal Oficial.
([4]) Ver página 24 do presente Jornal Oficial.

▼M2

(incluindo do fabricante do produto acabado e do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(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 objecto 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. *Projectos de embalgem e amostras*

O requerente deve fornecer amostras e/ou projectos 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, respectivamente). Os peritos devem tratar os pontos críticos relacionados com a qualidade do medicamento e dos estudos efectuados 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 respectivas 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.

▼M2

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 acepção do artigo 2.º da Directiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Marzo de 2001 relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Directiva 90/220/CEE [1] 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 Directiva 2001/18/CE, tendo em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão no que respeita à aplicação da referida directiva.

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 Directiva 2001/18/CE;

— a informação solicitada nos Anexos II a IV da Directiva 2001/18/ /CE, incluindo os métodos de detecção 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 Directiva 2001/18/CE e em conformidade com o Anexo II da Directiva 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 directiva.

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.

[1] JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

▼M2

2.2. **Introdução**

Deve ser fornecida informação sobre o grupo farmacológico, o modo de acção 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.

Excepto 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 adoptar em termos do desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo a concepção 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 optimizar os benefícios e gerir os riscos.

Devem ser explicados os aspectos 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 efectuados 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.

▼M2

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 ACTIVAS QUÍMICAS E/OU BIOLÓGICAS

3.1. **Formato e apresentação**

O esboço geral do módulo 3 é o seguinte:

— Índice
— Conjunto dos dados
  — *Substância activa*

    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
    — Validação e/ou avaliação do processo
    — Desenvolvimento do processo de fabrico

    Caracterização

    — Elucidação da estrutura e outras características
    — Impurezas

    Controlo da substância activa

    — 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 de estabilidade

  — *Produto acabado*

    Descrição e composição do medicamento

    Desenvolvimento farmacêutico

    — Componentes do medicamento
      — Substância activa
      — Excipientes
    — Medicamento
      — Desenvolvimento da formulação

▼**M2**

— 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

— Perfilde 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 respectivo 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) activa(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) activa(s) e com o produto acabado, respectivamente.

(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) activa(s) e sobre os excipientes incorporados na formulação do produto acabado.

▼**M2**

(4) Todos os procedimentos e métodos utilizados para o fabrico e controlo da substância activa e do produto acabado devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efectuados a pedido da autoridade competente. Todos os procedimentos analíticos devem corresponder ao estado actual do progresso científico e ter sido objecto 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 respectiva 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 respectivos 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) activa(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 respectiva tradução.

(7) Quando a substância activa e/ou a matéria-prima e a substância de base ou excipiente(s) forem objecto de uma monografia da Farmacopeia Europeia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade que, concedido pela Direcção 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 Direcção Europeia de Qualidade dos Medicamentos.

(8) No caso de uma substância activa 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 activa, enviado directamente 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

▼M2

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 actualizações, 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 Direcção 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 susceptíveis 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) Quando aplicável e se necessário, será fornecida a marcação CE requerida pela legislação comunitária em matéria de dispositivos médicos.

Será dada especial atenção os seguintes elementos.

3.2.1. *Substância(s) activa(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 activa, 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 activa, incluindo a actividade 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 activa 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 microorganismos, 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 activa 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 respectivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tal como definidos, respectivamente, 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 extracção da(s) substância(s) activa(s), mas das quais esta(s) não

▼M2

é(são) directamente 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) activa(s)

a) A descrição do processo de fabrico da substância activa representa o compromisso do requerente em fabricar a substância activa. 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) activa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada substância. Deve ser fornecida informação sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações demonstrando 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 respectivos processos de controlo e a respectiva 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 activa com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas actualizações, 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 fracções 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 respectivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou desactivação, e o processo tiver sido validado.

   Sempre que possível, a produção de vacinas deve ser feita a partir de um sistema de lote de inoculaçãoe 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 respectivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou desactivação, devendo este processo ser validado na secção que aborda a avaliação da segurança vírica.

▼M2

f) Quaisquer alterações significativas efectuadas no processo de fabrico durante o desenvolvimento e/ou fabrico no local de fabrico da substância activa devem ser descritas e discutidas.

3.2.1.3. Caracterização da(s) substância(s) activa(s)

Devem ser fornecidos dados que salientem a estrutura e outras características da(s) substância(s) activa(s).

Devem ser facultadas informações para confirmação da estrutura da(s) substância(s) activa(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) activa(s)

Devem ser fornecidas informações sobre as especificações utilizadas para o controlo de rotina da(s) substância(s) activa(s), uma justificação para a escolha dessas especificações, os métodos de análise e a sua validação.

Devem ser apresentados os resultados do controlo efectuado 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 identificados e descritos 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 activa

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) activa(s)

a) Deve ser apresentado um resumo dos tipos de estudos efectuados, dos protocolos utilizados e dos resultados do 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) activa(s),

— dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos 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 rectais, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos por película, etc.),

— estas informações devem ser completadas por quaisquer outros dados relevantes relativos ao recipiente e, caso aplicável, ao respectivo 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 respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,

— no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde ou, caso não exista, a denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de deno-

▼M2

minação científica exacta 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 Directiva 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 ([1]) e/ /ou na Directiva 94/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Junho de 1994, relativa aos corantes para utilização nos géneros alimentícios ([2]).

Por forma a especificar a «composição quantitativa» da(s) substância(s) activa(s) do produto acabado, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume, de cada substância activa.

As substâncias activas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser designadas quantitativamente pela sua massa total e, se necessário ou relevante, da massa da fracção activa ou das fracções da molécula.

No caso dos medicamentos que contenham uma substância activa que é objecto de um pedido de autorização de introdução no mercado em qualquer Estado-Membro pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância activa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fracção activa ou das fracções da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos autorizados subsequentemente nos Estados-Membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância activa.

Devem ser especificadas — ser as unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas em termos moleculares. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, deverá utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma a que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a actividade 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 efectuados 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 efectuados 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 activa com os excipientes, bem como, as características físico-químicas mais importantes da substância activa que possam influenciar o desempenho do produto acabado ou a compatibilidade das diferentes substâncias activas entre si, no caso de produtos em associação, devem ser documentadas.

b) A escolha dos excipientes, nomeadamente em relação às suas funções e concentração respectivas, 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).

([1]) JO L 11 de 14.1.1978, p. 18.
([2]) JO L 237 de 10.9.1994, p. 13.

▼**M2**

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 selecção e optimização 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 interacção 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 susceptíveis 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 efectuar-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 respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, um método analítico para o ensaio do produto acabado que não inclua o doseamento de todas as substâncias activas (ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias activas).

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 respectivo 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 Directivas 78/25/CEE e/ou 94/36/CE. Além disso, os corantes devem respeitar os critérios de pureza estabelecidos na Directiva 95/45/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

▼**M2**

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 actualizações, 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 activa 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) activa(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 activa 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 activa.

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.

▼M2

3.2.2.8. Estabilidade do produto acabado

a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efectuados, 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
    — Interacções farmacodinâmicas
  — *Farmacocinética*
    — Relatórios sobre métodos analíticos e validação
    — Absorção
    — Distribuição
    — Metabolismo
    — Excreção
    — Interacções 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 acção
    — Dependência
    — Metabolitos
    — Impurezas
    — Outros
— Referências bibliográficas

▼M2

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 concepção 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 efectuado.

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 activas, 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 acções 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 acção 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, excepto 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 reacções resultantes da administração repetida da substância.

No que respeita à interacção farmacodinâmica do medicamento, os ensaios de associações de substâncias activas podem efectuar-se com base, quer em premissas farmacológicas, quer em indicações de efeitos terapêuticos. No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve revelar as interacções susceptíveis 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.

▼M2

4.2.2. *Farmacocinética*

A farmacocinética estuda a evolução da substância activa 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 efectuado sobretudo por meio de métodos físicos, químicos ou possivelmente biológicos, e pela observação da actividade 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 origemhumana para comparação com substâncias de origem animal (ou seja, aglutinação de proteínas, metabolismo, interacção entre medicamentos).

Afigura-se necessária a investigação farmacocinética de todas as substâncias farmacologicamente activas. No que respeita às associações de novas de substâncias conhecidas e já investigadas, em conformidade com o disposto na presente directiva, 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 activas 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 activa ou da associação de substâncias activas 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 objectivo 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 detecção de efeitos carcinogénicos:

1. Estes estudos devem ser realizados para quaisquer medicamentos susceptíveis 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 medicamentodo mesmo grupo ou de estrutura

▼M2

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 detectar 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 concepção 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 efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais não deve ser roedora. Os estudos perinatais e pós-natais devem efectuar-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 concepção 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 activas 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 acções 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 concepção 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, rectais, vaginais), o potencial de sensibilização deve ser avaliado, pelo menos, por um dos métodos de ensaio actualmente 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

▼**M2**

— 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 interacção

— 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 factor intrínseco

— Relatórios de estudos farmacocinéticos de factor 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 efectuados 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

▼M2

aos ensaios clínicos (incluindo os formulários de notificação de casos), à excepção 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 objectivos e a concepção 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 Directiva 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 objectivo relativamente:

— ao protocolo, incluindo a fundamentação, os objectivos e a concepção 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 respectivo nome, morada, funções, qualificações e actividades 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 contra- -indicações, 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

▼M2

resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respectivas 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 selecção 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 respectivos 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 reacções 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 concepção dos ensaios e dos factores 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 interacções 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 efectuar-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 acção 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 biodisponiblidade 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 efectuar-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 farmacocinécias das substâncias medicamentosas.

A este respeito, devem ser fornecidos relatórios de estudos sobre a ligação às proteínas plasmáticas, de estudos sobre o metabolismo

▼M2

hepático e a interacção de substâncias activas e relatórios de estudos utilizando outros substâncias biológicas de origemhumana.

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 factores intrínsecos e extrínsecos para a variabilidade da relação entre a dose e a reacção 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 factores 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 efectuados por forma a demonstrar eventuais modificações da acção farmacológica.

As interacções farmacocinéticas entre a substância activa e outros medicamentos ou substâncias devem ser investigadas.

5.2.4. *Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano*

a) Deve ser demonstrada a acção farmacodinâmica correlacionada com a eficácia, incluindo:

— a relação dose-efeito e a respectiva evolução no tempo,

— a justificação da dose e das condições de administração,

— se possível, o modo de acção.

Deve ser descrita a acção 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 efectuados por forma a demonstrar eventuais modificações da acção farmacológica.

As interacções farmacodinâmicas entre a substância activa 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 objectivamente medido, devem adoptar-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

▼M2

adoptadas 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 reacções adversas do medicamento em questão, bem como, aos medicamentos com a(s) mesma(s) substância(s) activa(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) activa(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 factores 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 aspectos quantitativos da utilização da substância,

   — o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido 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

▼M2

utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na Comunidade.

b) A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspectos 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) activa(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 actualização 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

▼M2

eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada.

3. DADOS SUPLEMENTARES NECESSÁRIOS EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

Caso a substância activa 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 demostrado que não existe qualquer alteração na farmacocinética deste grupo, na farmacodinâmica e/ou na toxicidade que possa afectar o perfil de segurança/eficácia. Se não for esse o caso, esta associação será considerada como a nova substância activa.

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 objecto de um pedido de autorização de introdução no mercado por um requerente independente depois de terminado o período de protecção 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 orientadoraspublicadas 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. ASSOCIAÇÃOFIXA 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 activas 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 EXCEPCIONAIS

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

▼M2

— não ser possível apresentar informações completas no actual 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 aspectos 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 subfracções ou fracções intermediárias, dos componentes do excipiente e das substância(s) activa(s) que fazem parte dos medicamentos ou dispositivos médicos referidos na Directiva 2000/70/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Novembro de 2000, que altera a Directiva 93/42/CEE do Conselho em relação aos dispositivos que integram derivados estáveis do sangue ou do plasma humanos ([1]).

— Todos os centros ou instalações de fraccionamento/tratamento do plasma humano prepararão e conservarão actualizado o conjunto de informações pormenorizadas relevantes referidas no dossier da matéria-prima do plasmática.

— O dossier damatéria-prima do plasmática deve ser apresentado à Agência ou à autoridade competente pelo requerente ou o titular de

([1]) JO L 313 de 13.12.2000, p. 22.

▼M2

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 damatéria-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 redacção que lhe foi dada pela Directiva 2002/98/CE ([1]), 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 efectua a colheita de sangue/plasma, incluindo em matéria de inspecção e de aprovação, e dados epidemiológicos sobre infecções transmissíveis através do sangue.

(ii) informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efectuam as análises das dádivas e dos agregados de plasma, incluindo informações em matéria de inspecção e de aprovação.

(iii) critérios de selecção/inspecção 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.

(2) Qualidade e segurança do plasma

(i) conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia.

(ii) análise das dádivas e mistura das fracções de sangue/plasma para detecção 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 fracções do plasma.

(3) sistema criado entre, por um lado, o fabricante do medicamento derivado do plasma e/ou o operador responsável pelo fraccionamento/tratamento do plasma e, por outro, os centros ou estabelecimentos de colheita e análise do sangue/plasma, para definir as respectivas condições de interacção 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 Directiva 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

([1]) JO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

▼M2

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 objecto de uma avaliação científica e técnica efectuada 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 actualizado e sujeito a nova certificação anualmente.

— Quaisquer alterações introduzidas posteriormente aos termos do dossier damatéria-prima plasmática devem seguir o procedimento de avaliação previsto no Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 de 22 de Julho de 1993 do Conselho, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ([1]). 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.

1.2. **Vacinas**

No que respeita às vacinas para uso humano, e em derrogação ao disposto no módulo 3 «Substância(s) activa(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, excepto a vacina contra a gripe, deverá incluir um dossier da matéria-primado antigénio da vacina para cada antigénio que seja uma substância activa 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 activas 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 activas 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

([1]) JO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

▼M2

activa) do módulo 3 «Dados sobre a qualidade», conforme esboçado na Parte I do presente anexo:

Substância activa

1. Informações gerais, incluindo a conformidade com a(s) monografia(s) pertinente(s) da Farmacopeia Europeia.
2. Informações sobre o fabrico da substância activa: 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 activa
4. Controlo da qualidade da substância activa
5. Substâncias e preparações de referência
6. Recipiente e sistema de fecho da substância activa
7. Estabilidade da substância activa.

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 dossiersda 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 objecto de uma avaliação científica e técnica efectuada 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 objecto 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

▼M2

substância activa o componente da formulação destinado a transportar ou ligar o radionuclído. 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 radionuclído 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 radionuclídos, serão discutidas as reacções nucleares envolvidas.

No que respeita aos geradores, devem ser considerados substâncias activas quer os radionuclídos originais quer os seus produtos de decaimento.

b) Devem ser fornecidos pormenores sobre a natureza do radionuclído, a identidade do isótopo, as eventuais impurezas, o transportador, a utilização e a actividade 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 actividade específica.

f) No que respeita aos geradores, devem apresentar-se informações sobre os ensaiosdos radionuclídos originais e dos seus produtos de decaimento. No caso dos eluatos de geradores, devem ser indicados os resultados dos testes dos radionuclídos originais e dos restantes componentes do sistema gerador.

g) O requisito nos termos do qual se deve exprimir o teor das substâncias activas em termos da massa das fracções activas só se aplica aos kits radiofarmacêuticos. No que respeita aos radionuclídos, a radioactividade deve ser expressa em Bequerel 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 radionuclídos, dos kits de radionuclídos 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, excepto 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 objectivo 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 radionuclído 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.

▼**M2**

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 efectuados em conformidade com as disposições em matéria de boas práticas de laboratório estabelecidas nas Directivas 87/18/CEE e 88/320/CEE, excepto 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 percursor 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

▼M2

O requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos homeopáticos acabados, devendo qualquer excepção ser devidamente justificada pelo requerente.

Devem ser efectuados 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 activa 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 aspectos 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 extracção, 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 actividade 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

▼M2

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 respectivas 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) activa(s) objecto 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 actividade 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 actividade 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 objecto de uma monografia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade concedido pela Direcção 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 objecto 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 dis-

▼M2

posições gerais do ponto 6 da Parte II (circunstâncias excepcionais). 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 directiva.

PARTE IV

MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA

Os medicamentos de terapia avançada baseiam-se em processos de fabrico que se centram em várias moléculas biológicas produzidas por transferência genética e/ou células terapêuticas modificadas, biologicamente avançadas, como substâncias activas ou parte de substâncias activas.

Para estes medicamentos, a apresentação do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado respeitará os requisitos em termos de formato descritos na Parte I do presente anexo.

Aplicam-se os módulos 1 a 5. No caso dos organismos geneticamente modificados e da sua libertação deliberada no ambiente, deve atender-se especialmente à persistência dos organismos geneticamente modificados no receptor e à possível duplicação e/ou modificação dos organismos geneticamente modificados quando libertados no ambiente. As informações relativas aos riscos ambientais devem ser apresentadas no anexo do módulo 1.

1. MEDICAMENTOS DE TERAPIA GENÉTICA (DE ORIGEM HUMANA E XENOGÉNICA)

Para efeitos do presente anexo, um medicamento de terapia genética significa um medicamente obtido através de uma série de processos de fabrico destinados a transferir, in vivo ou ex vivo, um gene profilático, de diagnóstico ou terapêutico (ou seja, uma sequência de ácido nucleico), para células humanas/animais, com a subsequente expressão in vivo. A transferência do gene envolve um sistema de expressão contido num sistema de transporte, o chamado vector, que pode ser de origem vírica ou não vírica. O vector pode ser também incluído numa célula humana ou animal.

1.1. **Diversidade dos medicamentos de terapia genética**

a) Medicamentos de terapia genética baseados em células alogénicas ou xenogénicas

O vector é preparado antecipadamente e armazenado antes de ser transferido para as células hospedeiras.

As células foram obtidas previamente e podem ser tratadas como um banco de células (recolha a partir de um banco ou banco estabelecido a partir da obtenção de células primárias) com uma viabilidade limitada.

As células geneticamente modificadas pelo vector representam uma substância activa.

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado. Essencialmente, um medicamento deste tipo é destinado a ser administrado a um certo número de doentes.

b) Medicamentos de terapia genética utilizando células autólogas humanas

A substância activa é um lote de um vector preparado antecipadamente e armazenado antes de ser transferido para as células autólogas.

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado.

Estes produtos são preparados a partir de células de um doente individual. As células são então geneticamente modificadas utilizando um vector preparado antecipadamente, contendo o gene apropriado

▼M2

que foi preparado de antemão e que constitui a substância activa. A preparação é injectada de novo no doente e é destinada, por definição, a um único doente. Todo o processo de fabrico, desde a recolha das células do paciente até à re-injecção no doente, será considerado com uma única intervenção.

c) Administração de vectores previamente preparados com material genético inserido (profilático, de diagnóstico ou terapêutico)

A substância activa é um lote de um vector previamente preparado.

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado. Este tipo de medicamento destina-se a ser administrado a vários doentes.

A transferência do material genético pode ser efectuada por injecção directa do vector previamente preparado nos receptores.

1.2. **Requisitos específicos no que respeita ao módulo 3**

Os medicamentos de terapia genética incluem:

— ácido nucleico livre

— ácido nucleico complexado e vectores não víricos

— vectores víricos

— células geneticamente modificadas

Quando aos outros medicamentos, é possível identificar os três elementos principais do processo de fabrico, ou seja:

— substancias de base: substâncias a partir das quais a substância activa é fabricada, como por exemplo, o gene em causa, os plasmídeos de expressão, os bancos de células e os lotes de vírus ou o vector não vírico;

— substância activa: vector recombinante, vírus, plasmídeos livres (*«naked»*) ou complexos, células produtoras de vírus, células geneticamente modificadas in vitro;

— produto acabado: substância activa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista. Dependendo do tipo de medicamento de terapia genética, o modo de administração e as condições de utilização podem exigir um tratamento ex vivo das células do paciente (ver 1.1.b).

Deve ser dada especial atenção aos seguintes aspectos:

a) Devem ser prestadas informações sobre as características relevantes do medicamento de terapia genética, incluindo a sua expressão na população celular alvo. Deve ser também prestadas informações sobre a origem, construção, caracterização e verificação da sequência genética de codificação, incluindo a sua integridade e estabilidade. Além da informação sobre o gene terapêutico, deve ser ainda fornecida a informação sobre a sequência completa de outros genes, os elementos reguladores e a estrutura do vector.

b) Devem ser prestadas informações relativas à caracterização do vector utilizado para transferir e transportar o gene, o que deve incluir a sua caracterização físico-química e/ou biológica/imunológica.

No caso de medicamentos que utilizam micro-organismos, como bactérias ou vírus, para facilitar a transferência genética (transferência genética biológica), devem ser fornecidos dados sobre a patogénese da estirpe parental e sobre o seu tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, bem como a dependência da interacção em termos do ciclo celular.

No caso de medicamentos que utilizam meios não biológicos para facilitar a transferência genética, devem ser indicadas as propriedades físico-químicas dos componentes, individualmente e em combinação.

c) Os princípios em matéria de estabelecimento de bancos de células ou de lotes de inóculos primários e da respectiva caracterização são aplicáveis aos medicamentos produzidos por transferência genética conforme adequado.

d) Deve ser indicada a origem das células hospedeiras do vector recombinante.

No caso de células de origem humana, devem ser indicadas características, tais como a idade, o sexo, os resultados de ensaios

▼M2

microbiológicos e víricos, os critérios de exclusão e o país de proveniência.

No caso de células de origem animal, devem ser fornecidas informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

— Origem dos animais

— Produção e cuidados animais

— Animais transgénicos (métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido)

— Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores

— Ensaios de detecção de agentes infecciosos

— Instalações

— Controlo dos inóculos-primáriose das matérias-primas.

Será feita uma descrição da metodologia de recolha de células, incluindo a localização, o tipo de tecido, o processo operativo, o transporte, o armazenamento e a rastreabilidade. Além disso, os controlos efectuados durante o processo de recolha devem ser documentados.

e) A avaliação da segurança em termos de vírus, bem como a rastreabilidade dos produtos, desde o dador até ao produto acabado, constituem uma parte essencial da documentação a fornecer. Por exemplo, deve ser excluída a presença de vírus capazes de replicação em lotes de vectores víricos incapazes de replicação.

2. MEDICAMENTOS DE TERAPIA COM CÉLULAS SOMÁTICAS (DE ORIGEM HUMANA E XENOGÉNICA)

Para efeitos do presente anexo, a terapia com células somáticas significa a administração a seres humanos de células somáticas vivas autólogas (do próprio doente), alogénicas (de outro ser humano) ou xenogénicas (de um animal), cujas características biológicas foram substancialmente alteradas em resultado da sua manipulação para obter um efeito terapêutico, de diagnóstico ou preventivo, através de meios metabólicos, farmacológicos e imunológicos. Esta manipulação inclui a propagação ou activação de populações de células autólogas ex vivo (p. ex., imunoterapia adoptiva) e a utilização de células alogénicas e xenogénicas associadas a dispositivos médicos utilizados ex vivo ou in vivo (p. ex., microcápsulas, matrizes intrínsecas, moldes, biodegradáveis ou não).

Requisitos específicos para os medicamentos de terapia celular no que respeita ao módulo 3

Os medicamentos de terapia com células somáticas incluem:

— células manipuladas com vista a modificar as suas propriedades imunológicas, metabólicas ou outras propriedades funcionais em aspectos qualitativos e quantitativos;

— células separadas, seleccionadas e manipuladas e subsequentemente sujeitas a um processo de fabrico para se obter o produto acabado;

— células manipuladas e combinadas com componentes não celulares (por exemplo, matrizes ou dispositivos médicos biológicos ou inertes) e que exercem a acção principal prevista no produto acabado;

— derivados de células autólogas expressas in vitro em condições específicas de cultura;

— células geneticamente modificadas ou manipuladas de outra forma para exprimir propriedades funcionais homólogas ou não homólogas anteriormente não expressas.

Todo o processo de fabrico, desde a recolha das células do doente (situação autóloga) até à re-injecção no doente, será considerado com uma única intervenção.

Quanto aos outros medicamentos, serão identificados os três elementos do processo de fabrico:

— substâncias de base: substâncias a partir dos quais se fabrica a substância activa, ou seja, órgãos, tecidos, fluidos corporais ou células;

— substâncias activa: células manipuladas, lisados celulares, células em proliferação e células utilizadas juntamente com matrizes e dispositivos médicos inertes;

— produto acabado: substância activa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista.

▼M2

a) Informações gerais sobre a(s) substância(s) activa(s)

As substâncias activas dos medicamentos de terapia celular consistem de células que, devido a um tratamento in vitro, mostram propriedades profiláticas, de diagnóstico ou terapêuticas diferentes das suas propriedades fisiológicas e biológicas originais.

Esta secção descreverá o tipo de células e de culturas em causa. Serão documentados os tecidos, órgãos e fluidos biológicos de que derivam as células, bem como a natureza autóloga, alogénica ou xenogénica da dádiva e a sua origem geográfica. A recolha, a amostragem e o armazenamento de células antes de se efectuarem outros tratamentos serão pormenorizados. No caso de células alogénicas, será prestada uma atenção especial à primeira fase do processo, que incide sobre a selecção dos dadores. Deve indica-se o tipo de manipulação efectuado e a função fisiológica das células que são usadas como substância activa.

b) Informações relacionadas as substânciasde base da(s) substância(s) activa(s)

1. Células somáticas humanas

Os medicamentos de terapia com células somáticas de origem humana são feitos a partir de um número definido (agregado) de células viáveis, que derivam de um processo de fabrico que começa quer ao nível dos órgãos ou tecidos retirados de um ser humano, quer a nível de um sistema de banco de células bem definido, onde o agregado de células se baseia em linhas de células contínuas. Para efeitos deste capítulo, entende-se por substância activa o agregado original de células humanas e por produto acabado o agregado original de células humanas formuladas para a utilização médica prevista.

As substâncias de base e cada fase do processo de fabrico, incluindo os aspectos da segurança em termos de vírus, devem ser integralmente documentados.

(1) Órgãos, tecidos, fluidos corporais e células de origem humana

Neste caso, devem ser indicadas as características tais como a idade, o sexo, o estado microbiológico, os critérios de exclusão e o país de proveniência.

Será feita uma descrição da recolha de amostras, incluindo o local, o tipo, o processo operativo, os métodos de agrupamento, o transporte, o armazenamento e a rastreabilidade. Além disso, os controlos efectuados sobre as amostras devem ser documentados.

(2) Sistemas de bancos de células

Os requisitos pertinentes indicados na Parte I aplicar-se-ão à preparação e ao controlo da qualidade dos sistemas de bancos de células. Isto pode incidir especialmente sobre as células alogénicas ou xenogénicas.

(3) Substâncias auxiliares ou dispositivos médicos auxiliares

Serão fornecidas informações sobre a utilização de quaisquer matérias-primas (p. ex., citocinas, factores de crescimento, meios de cultura) ou de possíveis substâncias e dispositivos médicos auxiliares (por exemplo, dispositivos de separação de células, polímeros biocompatíveis, matrizes, fibras, esférolas) em termos de biocompatibilidade e de funcionalidade, bem como do risco de agentes infecciosos.

2. Células somáticas animais (xenogénicas)

Devem ser fornecidas informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

— Origem dos animais

— Produção e cuidados animais

— Animais geneticamente modificados (métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido ou cortado (*«knock out»*))

— Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores

▼M2

— Ensaios de detecção de agentes infecciosos, incluindo micro-organismos transmitidos verticalmente (também retrovírus endógenos)
— Instalações
— Sistemas de bancos de células
— Controlo das substâncias de base e das matérias-primas.

a) Informações sobre o processo de fabrico da(s) substância(s) activa(s) e do produto acabado

Deve documentar-se as diferentes fases do processo de fabrico, como a dissociação do órgão ou do tecido, a selecção da população celular em causa, a cultura de células in vitro, a transformação das células por agentes físico-químicos ou por transferência de genes.

b) Caracterização da(s) substância(s) activa(s)

Serão fornecidas todas as informações relevantes sobre a caracterização da população celular em causa em termos de identidade (espécies de origem, citogenética por bandas, análise morfológica), pureza (agentes adventícios microbianos e contaminantes celulares), potência (actividade biológica definida) e adequação (testes de cariologia e de tumorigenicidade) para a utilização médica prevista.

c) Desenvolvimento farmacêutico do produto acabado

Além do método específico de administração utilizado (perfusão intravenosa, injecção local, cirurgia de transplante), deve também prestar-se informações sobre a utilização de possíveis dispositivos médicos auxiliares (polímeros biocompatíveis, matrizes, fibras, esférolas) em termos de biocompatibilidade e durabilidade.

d) Rastreabilidade

Deve ser fornecido um organograma pormenorizado que garanta a rastreabilidade dos produtos, desde o dador até ao produto acabado.

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA OS MEDICAMENTOS DE TERAPIA GENÉTICA E TERAPIA COM CÉLULAS SOMÁTICAS (DE ORIGEM HUMANA E XENOGÉNICA) NO QUE RESPEITA AOS MÓDULOS 4 E 5

3.1. **Módulo 4**

No que respeita aos medicamentos de terapia genética e com células somáticas, reconhece-se que os requisitos convencionais, tais como indicados no módulo 4 para os ensaios não clínicos dos medicamentos, nem sempre são adequados devido às propriedades estruturais e biológicas únicas e diversificadas dos medicamentos em causa, incluindo o alto grau de especificidade das espécies, a especificidade dos indivíduos, as barreiras imunológicas e as diferenças nas reacções pleiotrópicas.

Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico e aos critérios utilizados para escolher espécies e modelos relevantes serão devidamente indicados no módulo 2.

Pode ser necessário identificar ou desenvolver novos modelos animais que contribuam para a extrapolação de conclusões específicas sobre parâmetros funcionais e toxicidade para a actividade in vivo dos produtos nos seres humanos. Deve ser fornecida uma justificação científica para o uso desses modelos animais de doenças para apoiar a segurança e a comprovação do conceito em termos de eficácia.

3.2. **Módulo 5**

A eficácia dos medicamentos de terapia avançada deve ser demonstrada conforme descrito no módulo 5. No entanto, no caso de certos medicamentos e de certas indicações terapêuticas, pode não ser possível realizar ensaios clínicos convencionais. Qualquer desvio das normas orientadoras existentes deve ser justificado no módulo 2.

O desenvolvimento clínico dos medicamentos de terapia avançada comporta certas características especiais associadas à natureza complexa e lábil das substâncias activas. Requer considerações adicionais ligadas a questões de viabilidade, proliferação, migração e diferenciação das células (terapia com células somáticas) devido às circunstâncias clínicas especiais em que os medicamentos são utilizados

▼M2

ou devido ao modo de acção especial por expressão genética (terapia genética somática).

Os riscos específicos associados a esses medicamentos provocados pela possível contaminação por agentes infecciosos devem ser abordados no pedido de autorização de introdução no mercado de medicamentos de terapia avançada. Deve ser colocado um ênfase especial, quer nas primeiras fases de desenvolvimento, incluindo a escolha dos dadores no caso dos medicamentos de terapia celular, quer na intervenção terapêutica no seu conjunto, incluindo o manuseamento e a administração adequados do produto.

Além disso, o módulo 5 do pedido deve conter, se aplicável, dados sobre as medidas para vigiar e controlar as funções e o desenvolvimento de células vivas no receptor, para impedir a transmissão de agentes infecciosos para o receptor e minimizar qualquer risco potencial para a saúde pública.

3.2.1. *Estudos de farmacologia humana e de eficácia*

Os estudos de farmacologia humana devem incluir informações sobre o modo de acção previsto, a eficácia prevista com base em parâmetros justificados, a biodistribuição, a dose adequada, a programação e os métodos de administração ou modalidade de uso desejável para os estudos de eficácia.

Os estudos de farmacocinética convencionais podem não ser relevantes para certos medicamentos de terapia avançada. Por vezes, os estudos realizados com voluntários saudáveis não são viáveis e o estabelecimento da dose e da cinética será difícil de determinar nos ensaios clínicos. É necessário, no entanto, estudar a distribuição e o comportamento in vivo do medicamento, incluindo a proliferação e a função das células a longo prazo, bem como a extensão e distribuição do medicamento genético e a duração da expressão genética desejada. Devem ser usados ensaios adequados e, se necessário, estes devem ser desenvolvidos para permitir o rastreio no corpo humano do medicamento celular ou da célula que expressa o gene desejado e para controlar a função das células que foram administradas ou transfectadas.

A avaliação da eficácia e segurança de um medicamento de terapia avançada deve incluir uma descrição e uma avaliação cuidadosas do procedimento terapêutico no seu conjunto, incluindo modos de administração especiais (tais como a transfecção de células ex vivo, a manipulação de células in vitro ou a utilização de técnicas intervencionais) e a análise dos possíveis regimes associados (incluindo tratamentos imunossupressores, antivirais e citotóxicos).

Todo o procedimento deve ser testado em ensaios clínicos e descrito na informação sobre o medicamento.

3.2.2. *Segurança*

Serão consideradas as questões de segurança que resultam da imunidade ao medicamento ou às proteínas expressas, da imunorejeição, da imunossupressão e da avaria dos dispositivos de imuno-isolação.

Certos medicamentos de terapia avançada genética e com células somáticas (por exemplo, medicamentos de terapia com células xenogénicas e certos medicamentos baseados na transferência genética) podem conter partículas e/ou agentes infecciosos capazes de replicação. O doente pode ter de ser vigiado em caso de desenvolvimento de possíveis infecções e/ou de sequelas patológicas durante as fases anterior e/ /ou posterior à autorização; esta vigilância pode ter de ser alargada aos contactos directos do doente, incluindo os profissionais de cuidados de saúde.

O risco de contaminação por agentes potencialmente transmissíveis não pode ser totalmente eliminado na utilização de certos medicamentos de terapia com células somáticas e de certos medicamentos produzidos por transferência genética. O risco pode ser minimizado, no entanto, por medidas adequadas conforme descrito no módulo 3.

As medidas incluídas no processo de produção devem ser complementadas por métodos de ensaio assistidos, processos de controlo da qualidade e por métodos de vigilância apropriados que devem ser descritos no módulo 5.

O uso de certos medicamentos de terapia avançada com células somáticas pode ter de se limitar, temporariamente ou permanentemente, a estabelecimentos que tenham uma experiência e instalações devidamente documentadas para permitir um acompanhamento adequado da segurança dos pacientes. Pode ser necessária uma abordagem seme-

▼**M2**

lhante para certos medicamentos de terapia genética a que está associado um risco potencial de agentes infecciosos capazes de replicação.

Onde relevante, devem ser igualmente considerados e abordados no pedido os aspectos de vigilância a longo prazo relativamente ao desenvolvimento de complicações tardias.

Se aplicável, o requerente deve apresentar um plano detalhado de gestão dos riscos que abranja os dados clínicos e laboratoriais do paciente, os dados epidemiológicos emergentes e, se pertinente, os dados provenientes de arquivos de amostras de tecidos do dador e do receptor. Este sistema é necessário para garantir a rastreabilidade do medicamento e uma resposta rápida a padrões suspeitos de acontecimentos adversos.

4. DECLARAÇÃO ESPECÍFICA SOBRE MEDICAMENTOS DE XENOTRANSPLANTAÇÃO

Para efeitos do presente anexo, por xenotransplantação entende-se qualquer procedimento que envolva o transplante, o implante ou a perfusão num receptor humano de tecidos ou órgãos vivos retirados de animais, ou de fluidos, células, tecidos ou órgãos do corpo humano que entraram em contacto ex vivo com células, tecidos ou órgãos animais vivos.

Deve ser dado um ênfase especial aos materiais de base.

A este respeito, devem ser fornecidas, de acordo com directrizes específicas, informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

— Origem dos animais
— Produção e cuidados animais
— Animais geneticamente modificados (métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido ou cortado (*«knock out»*)
— Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/ /dadores
— Testes de detecção de agentes infecciosos
— Instalações
— Controlo dos materiais de base e das matérias-primas
— Rastreabilidade.

▼B

ANEXO II

PARTE A

Directivas revogadas e suas sucessivas alterações (referidas no artigo 128.º)

Directiva 65/65/CEE do Conselho (JO 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65)

- Directiva 66/454/CEE do Conselho (JO L 144 de 5. 8. 1966, p. 2658/66)
- Directiva 75/319/CEE do Conselho (JO L 147 de 9.6.1975, p. 13)
- Directiva 83/570/CEE do Conselho (JO L 332 de 28. 11. 1983, p. 1)
- Directiva 87/21/CEE do Conselho (JO L 15 de 17. 1. 1987, p. 36)
- Directiva 89/341/CEE do Conselho (JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 11)
- Directiva 92/27/CEE do Conselho (JO 113 de 30.4.1992, p. 8)
- Directiva 93/39/CEE do Conselho (JO L 214 de 24. 8. 1993, p. 22)

Directiva 75/318/CEE do Conselho (JO L 147 de 9. 6. 1975, p. 1)

- Directiva 83/570/CEE do Conselho
- Directiva 87/19/CEE do Conselho (JO L 15 de 17. 1. 1987, p. 31)
- Directiva 89/341/CEE do Conselho
- Directiva 91/507/CEE da Comissão (JO L 270 de 26. 9. 1991, p. 32)
- Directiva 93/39/CEE do Conselho
- Directiva 1999/82/CE da Comissão (JO L 243 de 15.9.1999, p. 7)
- Directiva 1999/83/CE da Comissão (JO L 243 de 15.9.1999, p. 9)

Directiva 75/319/CEE do Conselho

- Directiva 78/420/CEE do Conselho (JO L 123 de 11. 5. 1978, p. 26)
- Directiva 83/570/CEE do Conselho
- Directiva 89/341/CEE do Conselho
- Directiva 92/27/CEE do Conselho
- Directiva 93/39/CEE do Conselho
- Directiva 2000/38/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 28)

Directiva 89/342/CEE do Conselho (JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 14)

Directiva 89/343/CEE do Conselho (JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 16)

Directiva 89/381/CEE do Conselho (JO L 181 de 28. 6. 1989, p. 44)

Directiva 92/25/CEE do Conselho (JO L 113 de 30. 4. 1992, p. 1)

Directiva 92/26/CEE do Conselho (JO L 113 de 30. 4. 1992, p. 5)

Directiva 92/27/CEE do Conselho

Directiva 92/28/CEE do Conselho (JO L 113 de 30. 4. 1992, p. 13)

Directiva 92/73/CEE do Conselho (JO L 297 de 13. 10. 1992, p. 8)

▼B

PARTE B

Lista dos prazos de transposição para o direito nacional (referidos no artigo 128.º)

Directiva	Data-limite de transposição
Directiva 65/65/CEE	31 de Dezembro de 1966
Directiva 66/454/CEE	—
Directiva 75/318/CEE	21 de Novembro de 1976
Directiva 75/319/CEE	21 de Novembro de 1976
Directiva 78/420/CEE	—
Directiva 83/570/CEE	31 de Outubro de 1985
Directiva 87/19/CEE	1 de Julho de 1987
Directiva 87/21/CEE	1 de Julho de 1987
	1 de Janeiro de 1992 (1)
Directiva 89/341/CEE	1 de Janeiro de 1992
Directiva 89/342/CEE	1 de Janeiro de 1992
Directiva 89/343/CEE	1 de Janeiro de 1992
Directiva 89/381/CEE	1 de Janeiro de 1992
Directiva 91/507/CEE	1 de Janeiro de 1992 (2)
	1 de Janeiro de 1995 (3)
Directiva 92/25/CEE	1 de Janeiro de 1993
Directiva 92/26/CEE	1 de Janeiro de 1993
Directiva 92/27/CEE	1 de Janeiro de 1993
Directiva 92/28/CEE	1 de Janeiro de 1993
Directiva 92/73/CEE	31 de Dezembro de 1993
Directiva 93/39/CEE	1 de Janeiro de 1995 (4)
	1 de Janeiro de 1998 (5)
Directiva 1999/82/CE	1 de Janeiro de 2000
Directiva 1999/83/CE	1 de Março de 2000
Directiva 2000/38/CE	5 de Dezembro de 2001

(1) Data limite de transposição aplicável à Grécia, Espanha e Portugal.
(2) Excepto a secção A, ponto 3.3, da parte II do anexo.
(3) Data-limite de transposição aplicável à secção A. ponto 3.3, da parte II do anexo.
(4) Excepto o ponto 6 do artigo 1.º
(5) Data-limite de transposição aplicável ao ponto 7 do artigo 1.º

▼B

ANEXO III

QUADRO DE CORRESPONDÊNCIA

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 1.º, pontos 1 a 3	Artigo 1.º, pontos 1 a 3										
Artigo 1.º, ponto 4			Anexo	Artigo 1.º, n.os 1 e 2							
Artigo 1.º, ponto 5											Artigo 1.º
Artigo 1.º, pontos 6 a 9					Artigo 1.º, n.º 2						
Artigo 1.º, ponto 10						Artigo 1.º, n.º 1					
Artigo 1.º, pontos 11 a 16			Artigo 29.ºB, 1.º parágrafo								
Artigo 1.º, pontos 17 e 18							Artigo 1.º, n.º 2				
Artigo 1.º, ponto 19								Artigo 1.º, n.º 2, 2.ª frase			
Artigo 1.º, pontos 20 a 26									Artigo 1.º, n.º 2		
Artigo 1.º, ponto 27			Artigo 8.º, 1.º parágrafo								
Artigo 1.º, ponto 28			Artigo 10.º, n.º 1								
Artigo 2.º	Artigo 2.º, n.º 1										

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 3.º, pontos 1 e 2	Artigo 1.º, pontos 4 e 5 Artigo 2.º, n.º 3, 1.º parágrafo										
Artigo 3.º, pontos 3 e 4	Artigo 2.º, n.º 3, 2.º e 3.º travessões										
Artigo 3.º, ponto 5					Artigo 1.º, n.º 1						
Artigo 3.º, ponto 6						Artigo 1.º, n.º 2					
Artigo 4.º, n.º 1					Artigo 1.º, n.º 3						
Artigo 4.º, n.º 2						Artigo 1.º, n.º 3					
Artigo 4.º, n.º 3	Artigo 3.º, 2.º parágrafo										
Artigo 4.º, n.º 4	Artigo 6.º										
Artigo 5.º	Artigo 2.º, n.º 4										
Artigo 6.º, n.º 1	Artigo 3.º, 1.º parágrafo										
Artigo 6.º, n.º 2					Artigo 2.º, 1.º frase						
Artigo 7.º					Artigo 2.º, 2.º frase						

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 8.º, n.os 1 e 2	Artigo 4.º, 1.º e 2.º parágrafos										
Artigo 8.º, n.º 3, alíneas a) a e)	Artigo 4.º, 3.º parágrafo, pontos 1 a 5	Artigo 1.º, 1.º parágrafo									
Artigo 8.º, n.º 3, alíneas f) a i)	Artigo 4.º, 3.º parágrafo, pontos 6 a 8.1										
Artigo 8.º, n.º 3, alíneas j) a l)	Artigo 4.º, 3.º parágrafo, pontos 9 a 11										
Artigo 9.º					Artigo 3.º						
Artigo 10.º, n.º 1	Artigo 4.º, 3.º parágrafo, ponto 8.2										
Artigo 10.º, n.º 2		Artigo 1.º, 2.º parágrafo									
Artigo 11.º, pontos 1 a 5.3	Artigo 4.ºA, pontos 1 a 5.3										
Artigo 11.º, ponto 5.4	Artigo 4.ºA, ponto 1 a 5.4			Artigo 3.º							
Artigo 11.º, ponto 5.5 a 6.4	Artigo 4.ºA, ponto 5.5 a 6.4										
Artigo 11.º, ponto 6.5	Artigo 4.ºA, ponto 6.6										
Artigo 11.º, ponto 7	Artigo 4.º A, ponto 6.5										

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 11.º, pontos 8 a 9					Artigo 4.º						
Artigo 12.º, parágrafo 1			Art 1.º								
Artigo 12.º, parágrafos 2 e 3			Art 2.º								
Artigo 13.º											Artigo 6.º, n.º 1 e 2
Artigo 14.º, n.os 1 e 2											Artigo 7.º, n.os 1 e 4
Artigo 14.º, n.º 3											Artigo 4.º, 2.º parágrafo
Artigo 15.º											Artigo 8.º
Artigo 16.º											Artigo 9.º
Artigo 17.º	Artigo 7.º										
Artigo 18.º	Artigo 7.ºA										
Artigo 19.º			Artigo 4.º								
Artigo 20.º			Artigo 5.º								
Artigo 21.º	Artigo 4.ºB										
Artigo 22.º	Artigo 10.º, n.º 2										
Artigo 23.º	Artigo 9.ºA										

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 24.º	Artigo 10.º, n.º 1										
Artigo 25.º	Artigo 9.º										
Artigo 26.º	Artigo 5.º										
Artigo 27.º			Artigo 8.º								
Artigo 28.º, n.º 1			Artigo 9.º, n.º 3								
Artigo 28.º, n.º 2			Artigo 9.º, n.º 1								
Artigo 28.º, n.º 3			Artigo 9.º, n.º 2								
Artigo 28.º. n.º 4			Artigo 9.º, n.º 4								
Artigo 29.º			Artigo 10.º								
Artigo 30.º			Artigo 11.º								
Artigo 31.º			Artigo 12.º								
Artigo 32.º			Artigo 13.º								
Artigo 33.º			Artigo 14.º, n.º 1								
Artigo 34.º			Artigo 14.º, n.ºs 2 a 4								
Artigo 35.º			Artigo 15.º								
Artigo 36.º			Artigo 15.ºA								

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 37.º			Artigo 15.ºB								
Artigo 38.º			Artigo 15.ºC								
Artigo 39.º			Artigo 14.º, n.º 5								
Artigo 40.º			Artigo 16.º								
Artigo 41.º			Artigo 17.º								
Artigo 42.º			Artigo 18.º								
Artigo 43.º			Artigo 20.º, n.º 1								
Artigo 44.º			Artigo 20.º, n.º 2								
Artigo 45.º			Artigo 20.º, n.º 3								
Artigo 46.º			Artigo 19.º								
Artigo 47.º			Artigo 19.ºA								
Artigo 48.º			Artigo 21.º								
Artigo 49.º			Artigo 23.º								
Artigo 50.º			Artigo 24.º								
Artigo 51.º, n.ºs 1 e 2			Artigo 22.º, n.º 1								
Artigo 51.º, n.º 3			Artigo 22.º, n.º 2								
Artigo 52.º			Artigo 25.º								

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 53.º											Artigo 3.º
Artigo 54.º									Artigo 2.º, n.º 1		
Artigo 55.º									Artigo 3.º		
Artigo 56.º									Artigo 4.º, n.º 1		
Artigo 57.º									Artigo 5.º, n.º 2		
Artigo 58.º									Artigo 6.º		
Artigo 59.º									Artigo 7.º, n.ºs 1 e 2		
Artigo 60.º									Artigo 5.º, n.º 1 e artigo 9.º		
Artigo 61.º									Artigo 10.º, n.ºs 1 a 4		
Artigo 62.º									Artigo 2.º, n.º 2 e artigo 7.º, n.º 3		
Artigo 63.º, n.º 1									Artigo 4.º, n.º 2		
Artigo 63.º, n.º 2									Artigo 8.º		
Artigo 63.º, n.º 3									Artigo 10.º, n.º 5		
Artigo 64.º									Artigo 11.º, n.º 1		

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 65.º									Artigo 12.º		
Artigo 66.º					Artigo 5.º						
Artigo 67.º					Artigo 6.º, n.º 1						
Artigo 68.º											Artigo 2.º, n.º 2
Artigo 69.º											Artigo 7.º, n.ºs 2 e 3
Artigo 70.º								Artigo 2.º			
Artigo 71.º								Artigo 3.º			
Artigo 72.º								Artigo 4.º			
Artigo 73.º								Artigo 5.º, n.º 1			
Artigo 74.º								Artigo 5.º, n.º 2			
Artigo 75.º								Artigo 6.º, n.º 2			
Artigo 76.º							Artigo 2.º				
Artigo 77.º							Artigo 3.º				
Artigo 78.º							Artigo 4.º, n.º 1				
Artigo 79.º							Artigo 5.º				
Artigo 80.º							Artigo 6.º				
Artigo 81.º							Artigo 7.º				

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 82.º							Artigo 8.º				
Artigo 83.º							Artigo 9.º				
Artigo 84.º							Artigo 10.º				
Artigo 85.º											Artigo 9.º
Artigo 86.º										Artigo 1.º, n.os 3 e 4	
Artigo 87.º										Artigo 2.º	
Artigo 88.º										Artigo 3.os, n.os 1 a 6	
Artigo 89.º										Artigo 4.º	
Artigo 90.º										Artigo 5.º	
Artigo 91.º										Artigo 6.º	
Artigo 92.º										Artigo 7.º	
Artigo 93.º										Artigo 8.º	
Artigo 94.º										Artigo 9.º	
Artigo 95.º										Artigo 10.º	
Artigo 96.º										Artigo 11.º	
Artigo 97.º, n.os 1 a 4										Artigo 12.º, n.os 1 e 2	
Artigo 97.º, n.º 5										Artigo 12.º, n.º 4	
Artigo 98.º										Artigo 13.º	

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 99.º										Artigo 14.º	
Artigo 100.º											Artigo 6.º, n.º 3
Artigo 101.º			Artigo 29.ºE								
Artigo 102.º			Artigo 29.ºA								
Artigo 103.º			Artigo 29.ºC								
Artigo 104.º			Artigo 29.ºD								
Artigo 105.º			Artigo 29.ºF								
Artigo 106.º, n.º 1			Artigo 29.ºG								
Artigo 106.º, n.º 2			Artigo 29.ºB, 2.º parágrafo								
Artigo 107.º			Artigo 29.ºH								
Artigo 108.º			Artigo 29.ºI								
Artigo 109.º						Artigo 3.º, pontos 1 a 3					
Artigo 110.º						Artigo 3.º, ponto 4					
Artigo 111.º, n.º 1			Artigo 26.º, 1.º e 2.º parágrafos								
Artigo 111.º, n. 2				Artigo 4.º, n.º 1							
Artigo 111.º, n.º 3			Artigo 26.º, 3.º parágrafo								

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 112.º	Artigo 8.º		Artigo 27.º								
Artigo 113.º				Artigo 4.º, n.º 2		Artigo 4.º, n.º 2					
Artigo 114.º, n.º 1				Artigo 4.º, n.º 3							
Artigo 114.º, n.º 2						Artigo 4.º, n.º 3					
Artigo 115.º						Artigo 4.º, n.º 1					
Artigo 116.º	Artigo 11.º										
Artigo 117.º			Artigo 28.º								
Artigo 118.º			Artigo 29.º								
Artigo 119.º											Artigo 4.º, 1.º parágrafo
Artigo 120.º		Artigo 2.ºA, 1.º parágrafo									
Artigo 121.º		Artigo 2.ºB	Artigo 37.ºA								
Artigo 122.º			Artigo 30.º								
Artigo 123.º			Artigo 33.º								
Artigo 124.º											Artigo 5.º
Artigo 125.º	Artigo 12.º		Artigo 31.º				Artigo 4.º, n.º 2		Artigo 11.º, n.º 2	Artigo 12.º, n.º 3	
Artigo 126.º, 1.º parágrafo	Artigo 21.º										

▼B

Presente directiva	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
Artigo 126.º, 2.º parágrafo			Artigo 32.º								
Artigo 127.º			Artigo 28.ºA								
Artigo 128.º	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Artigo 129.º	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Artigo 130.º	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo I		Anexo									
Anexo II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—