COMISSÃO
EUROPEIA

Bruxelas, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ANEXOS

da

Proposta de DIRETIVA DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

que estabelece um código da União relativo aos medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/83/CE e a Diretiva 2009/35/CE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ANEXO I

INFORMAÇÕES REFERIDAS NO PEDIDO

1) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante.

2) Nome do medicamento.

3) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento, compreendendo a menção da sua denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial da Saúde, caso exista uma DCI para o medicamento, ou a menção da denominação química relevante.

4) Uma avaliação dos riscos ambientais (ARA) em conformidade com os requisitos estabelecidos nos artigos 22.º e 23.º.

5) No caso dos medicamentos para uso humano que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, uma avaliação dos riscos ambientais que identifique e caracterize eventuais perigos para a saúde humana, os animais e o ambiente. A avaliação deve ser realizada em conformidade com os elementos descritos no artigo 8.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto] e com os requisitos do anexo II da presente diretiva, com base nos princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho[1], tendo em conta as especificidades dos medicamentos.

6) Descrição do modo de fabrico.

7) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reações adversas.

8) Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade.

9) Fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adotar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicações dos riscos potenciais do medicamento para o ambiente.

10) Descrição do métodos de controlo utilizados pelo fabricante.

11) Uma confirmação escrita de que o fabricante do medicamento verificou, mediante a realização de auditorias, o cumprimento, por parte do fabricante da substância ativa, dos princípios de boas práticas de fabrico, em conformidade com o artigo 160.º. A confirmação escrita deve incluir uma referência à data da auditoria e uma declaração de que o resultado da mesma atesta que o processo de fabrico cumpre os princípios de boas práticas de fabrico.

12) Resultados dos ensaios:

    a) Farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos);

    b) Não-clínicos (toxicológicos e farmacológicos);

    c) Clínicos.

13) Se for caso disso, provas provenientes de outras fontes de dados clínicos (estudos clínicos não intervencionais, registos).

[1] Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho — Declaração da Comissão (JO L 106 de 17.4.2001, p. 1).

14) Um resumo do sistema de farmacovigilância do requerente, que deve incluir o seguinte:

    a) Prova de que o requerente dispõe dos serviços de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância;

    b) Os Estados-Membros de residência e atividade da pessoa qualificada;

    c) Os contactos da pessoa qualificada;

    d) Uma declaração, assinada pelo requerente, atestando que dispõe dos meios necessários para cumprir as tarefas e as responsabilidades constantes do capítulo VI;

    e) Uma referência ao local onde se encontra o dossiê principal do sistema de farmacovigilância relativo ao medicamento em causa.

15) O plano de gestão dos riscos descrevendo o sistema de gestão de riscos que o requerente irá aplicar para o medicamento em causa, juntamente com o resumo desse plano de gestão dos riscos.

16) Uma declaração de que os ensaios clínicos efetuados fora da União Europeia respeitam os requisitos éticos estabelecidos no Regulamento (UE) n.º 536/2014.

17) Um resumo das características do medicamento em conformidade com o artigo 62.º, uma reprodução da embalagem exterior com as menções estabelecidas no anexo IV, e do acondicionamento primário do medicamento, com as menções estabelecidas no artigo 66.º, bem como o folheto informativo em conformidade com o artigo 64.º.

18) Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país.

19) Cópias dos seguintes documentos:

    a) Todas as autorizações de introdução no mercado obtidas noutro Estado-Membro ou num país terceiro, um resumo dos dados relativos à segurança, incluindo os dados constantes dos relatórios periódicos atualizados de segurança, caso existam, e as notificações de suspeitas de reações adversas, juntamente com uma lista dos Estados-Membros que estejam a proceder à análise de pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados nos termos da presente diretiva;

    b) O resumo das características do medicamento proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 62.º ou aprovado pelas autoridades competentes do Estado-Membro em conformidade com o artigo 43.º e o folheto informativo proposto em conformidade com o artigo 64.º ou aprovado pelas autoridades competentes do Estado-Membro em conformidade com o artigo 76.º;

    c) Informações pormenorizadas sobre todas as decisões de recusa de autorização de introdução no mercado, quer na União quer num país terceiro, e a respetiva fundamentação.

20) Uma cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, na aceção do artigo 63.º do [Regulamento (CE) n.º 726/2004 revisto], acompanhada de uma cópia do parecer pertinente da Agência.

21) Se o pedido disser respeito a um medicamento antimicrobiano, o pedido deve também incluir:

    a) Um plano de gestão dos antimicrobianos, que deve descrever em particular:

i) informações sobre medidas de redução dos riscos para limitar o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos relacionadas com a utilização, a prescrição e a administração do medicamento,

ii) a forma como o titular da autorização de introdução no mercado tenciona monitorizar e comunicar à autoridade competente a resistência ao medicamento antimicrobiano;

b) Uma descrição dos requisitos especiais de informação previstos no artigo 58.º;

c) Pormenores sobre o tamanho da embalagem, que deve corresponder à posologia e duração habituais do tratamento.

22) Sempre que um pedido disser respeito à autorização de introdução no mercado de um gerador de radionuclídeos, para além dos requisitos estabelecidos nos artigos 6.º e 9.º, deve igualmente incluir:

a) Uma descrição geral do sistema conjuntamente com uma descrição pormenorizada dos componentes do sistema suscetíveis de afetar a composição ou a qualidade de um preparado do nuclídeo de filiação; e

b) As características qualitativas e quantitativas da substância eluída ou sublimada.

23) Certificados de boas práticas de fabrico.

ANEXO II

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

ÍNDICE

Introdução e princípios gerais

Parte 1: Requisitos normalizados para os dossiers de autorização de introdução no mercado

1. Módulo 1: Informações administrativas

1.1. Índice

1.2. Formulário do pedido

1.3. Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

1.3.1. Resumo das características do medicamento

1.3.2. Rotulagem e folheto informativo

1.3.3. Projetos de embalagem e amostras

1.3.4. Resumos das características do medicamento já aprovados nos Estados-Membros

1.4. Informações sobre os peritos

1.5. Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos

1.6. Avaliação do risco ambiental

2. Módulo 2: Resumos

2.1. Índice geral

2.2. Introdução

2.3. Resumo geral da qualidade

2.4. Síntese não clínica

2.5. Síntese clínica

2.6. Resumo não clínico

2.7. Resumo clínico

3. Módulo 3: Informações química, farmacêutica e biológica relativas aos medicamentos que contêm substâncias ativas químicas e/ou biológicas

3.1. Formato e apresentação

3.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos

3.2.1. Substância(s) ativa(s)

3.2.1.1. Informações gerais e informações relacionadas com as substâncias de base e as matérias-primas

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

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

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

3.2.1.5. Preparações ou substâncias de referência

3.2.1.6. Recipiente e sistema de fecho da substância ativa

3.2.1.7. Estabilidade da(s) substância(s) ativa(s)

3.2.2. Produto acabado

3.2.2.1. Descrição e composição do produto acabado

3.2.2.2. Desenvolvimento farmacêutico

3.2.2.3. Processo de fabrico do produto acabado

3.2.2.4. Controlo dos excipientes

3.2.2.5. Controlo do produto acabado

3.2.2.6. Preparações ou substâncias de referência

3.2.2.7. Recipiente e sistema de fecho do produto acabado

3.2.2.8. Estabilidade do produto acabado

4. Módulo 4: Relatórios não clínicos

4.1. Formato e apresentação

4.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos

4.2.1. Farmacologia

4.2.2. Farmacocinética

4.2.3. Toxicologia

5. Módulo 5: Relatórios de estudos clínicos

5.1. Formato e apresentação

5.2. Conteúdo: princípios e requisitos básicos

5.2.1. Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos

5.2.2. Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana

5.2.3. Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano

5.2.4. Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano

5.2.5. Relatórios de estudos de eficácia e segurança

5.2.5.1. Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida

5.2.5.2. Relatórios de estudos clínicos não controlados, relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo e outros relatórios de estudos clínicos

5.2.6. Relatórios de experiência pós-comercialização

5.2.7. Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes

Parte: II Dossiers e requisitos específicos de autorização de introdução no mercado

1. Uso terapêutico bem estabelecido

2. Medicamentos essencialmente similares

3. Dados suplementares necessários em situações específicas
4. Medicamentos biológicos similares
5. Associação fixa de medicamentos
6. Documentação para pedidos em circunstâncias excecionais
7. Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado

Parte: III Medicamentos especiais
1. Medicamentos biológicos
1.1. Medicamentos derivados do plasma
1.2. Vacinas
2. Medicamentos e precursores radiofarmacêuticos
2.1. Medicamentos radiofarmacêuticos
2.2. Precursores radiofarmacêuticos para efeitos de marcação
3. Medicamentos homeopáticos
4. Medicamentos à base de plantas
5. Medicamentos órfãos

Parte: IV Medicamentos de terapia avançada
1. Introdução
2. Definições
2.1. Medicamento de terapia genética
2.2. Medicamentos de terapia com células somáticas
3. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 3
3.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada
3.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética
3.2.1. Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base
3.2.1.1. Medicamento de terapia genética que contém uma sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou organismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s)
3.2.1.2. Medicamento de terapia genética que contém células geneticamente modificadas
3.2.2. Requisitos específicos
3.3. Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos
3.3.1. Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base
3.3.2. Requisitos específicos
3.3.2.1. Materiais de base:
3.3.2.2. Processo de fabrico
3.3.2.3. Caracterização e estratégia de controlo

3.3.2.4. Excipientes

3.3.2.5. Estudos sobre o desenvolvimento

3.3.2.6. Materiais de referência

3.4. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos

3.4.1. Medicamento de terapia avançada que contém dispositivos, em conformidade com o artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007

3.4.2. Medicamentos combinados de terapia avançada, na aceção da alínea d) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007

4. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 4

4.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada

4.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética

4.2.1. Farmacologia

4.2.2. Farmacocinética

4.2.3. Toxicologia

4.3. Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos

4.3.1. Farmacologia

4.3.2. Farmacocinética

4.3.3. Toxicologia

5. Requisitos específicos no que respeita ao módulo 5

5.1. Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada

5.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética

5.2.1. Estudos farmacocinéticos no ser humano:

5.2.2. Estudos farmacodinâmicos no ser humano

5.2.3. Estudos de segurança

5.3. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia com células somáticas

5.3.1. Medicamentos de terapia com células somáticas em que o modo de ação se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas ativas definidas

5.3.2. Biodistribuição, persistência e enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas

5.3.3. Estudos de segurança

5.4. Requisitos específicos aplicáveis aos produtos da engenharia de tecidos

5.4.1. Estudos farmacocinéticos

5.4.2. Estudos farmacodinâmicos

5.4.3. Estudos de segurança

Introdução e princípios gerais

(1) Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às diretrizes publicadas pela Comissão nas Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia, Volume 2 B - Informações aos Requerentes, Medicamentos para uso humano, Apresentação e conteúdo do dossier, Documento Técnico Comum (DTC).

(2) Os referidos elementos e documentos devem ser apresentados em cinco módulos: o módulo 1 fornece à União Europeia dados administrativos específicos; o módulo 2 fornece resumos de qualidade, não clínicos e clínicos, o módulo 3 presta informações químicas, farmacêuticas e biológicas, o módulo 4 apresenta relatórios não clínicos e o módulo 5 apresenta relatórios de estudos clínicos. Esta apresentação implementa um formato comum para todas as regiões ICH([2]) (União Europeia, Estados Unidos da América e Japão). Estes cinco módulos devem ser apresentados em conformidade estrita com o formato, conteúdo e sistema de numeração delineados em pormenor no volume 2 B das Informações aos Requerentes acima referido.

(3) A apresentação do DTC da União Europeia é aplicável a todos os tipos de pedidos de autorização de introdução no mercado independentemente do procedimento a aplicar (ou seja, centralizado, de reconhecimento mútuo ou nacional) e do facto de serem pedidos de autorização completos ou abreviados. É também aplicável a todos os tipos de produtos, incluindo novas entidades químicas (NEQ), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos derivados do plasma, vacinas, medicamentos à base de plantas, etc.

(4) Ao constituírem o dossier de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, adotadas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e publicadas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMEA), e as outras normas farmacêuticas comunitárias publicadas pela Comissão nos vários volumes das Regras que regem os medicamentos na União Europeia.

(5) No que respeita aos aspetos relacionados com a qualidade (química, farmacêutica e biológica) incluídos no dossier, são aplicáveis todas as monografias, incluindo monografias e capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

(6) O processo de fabrico deve respeitar os requisitos da Diretiva 91/356/CEE da Comissão, que estabelece os princípios e guia das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano([3]), e os princípios e guiadas boas práticas de fabrico publicadas pela Comissão no volume 4 das Regras que regem os medicamentos na União Europeia.

(7) Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos relevantes respeitantes a estudos ou ensaios farmacotoxicológicos ou clínicos incompletos ou interrompidos relativos ao medicamento e/ou a ensaios completos relativos a indicações terapêuticas não abrangidas pelo pedido.

(8) Todos os ensaios clínicos efetuados no interior da União Europeia devem respeitar os requisitos da Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano([4]). Para que sejam tidos em consideração durante a avaliação de um pedido, os ensaios clínicos efetuados fora da União Europeia e respeitantes a medicamentos destinados a serem utilizados na União Europeia serão concebidos, implementados e notificados, no que respeita à boa prática clínica e aos princípios éticos, com base em princípios equivalentes aos dispostos na Diretiva 2001/20/CE. Devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos refletidos, por exemplo, na Declaração de Helsínquia.

(9) Os estudos não clínicos (farmacotoxicológicos) devem ser realizados em conformidade com as disposições relacionadas com as boas práticas de laboratório estabelecidas na Diretiva 87/18/CEE do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação aos ensaios sobre as substâncias químicas([5]) e na Diretiva 88/320/CEE do Conselho relativa à inspeção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL)([6]).

(10) Os Estados-Membros devem também garantir que todos os ensaios realizados com animais decorram em conformidade com a Diretiva 86/609/CEE do Conselho, de 24 de novembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à proteção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos.

(11) De forma a controlar a avaliação benefício/risco, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância. Assim que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, qualquer alteração dos dados do dossier deve ser apresentada às autoridades competentes de acordo com os

---

3 JO L 193 de 17.7.1991, p. 30.
4 JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.
5 JO L 15 de 17.1.1987, p. 29.
6 JO L 145 de 11.6.1988, p. 35.

requisitos dos Regulamentos (CE) n.º 1084/2003([7]) e (CE) n.º 1085/2003([8]) da Comissão ou, se relevante, em conformidade com as disposições nacionais, bem como com os requisitos do volume 9 da publicação da Comissão Regras que regem os medicamentos na União Europeia.

O presente anexo está divido em quatro partes distintas:

— A Parte I descreve o formato do pedido de autorização, o resumo das características do medicamento, a rotulagem, o folheto informativo e os requisitos de apresentação para pedidos normalizados (módulos 1 a 5).

— A Parte II prevê uma derrogação para «pedidos específicos», ou seja, medicamentos de uso terapêutico bem estabelecido, medicamentos essencialmente similares, associações fixas, medicamentos biológicos similares, pedidos em circunstâncias excecionais e pedidos mistos (pedidos em parte bibliográficos e em parte baseados em estudos próprios).

— A Parte III trata os «requisitos para pedidos particulares» relativos a medicamentos biológicos (dossier principal do plasma; dossier principal do antigénio da vacina), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos homeopáticos, medicamentos à base de plantas e medicamentos órfãos.

— A Parte IV trata os «medicamentos de terapia avançada» e diz respeito a requisitos específicos para medicamentos de terapia genética (utilizando o sistema autólogo ou alogénico humano, ou o sistema xenogénico), medicamentos de terapia celular, quer de origem humana, quer de origem animal, e medicamentos de xenotransplantação.

PARTE I

REQUISITOS NORMALIZADOS PARA OS DOSSIERS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1. MÓDULO 1: INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

1.1. Índice

Deve ser apresentado um índice exaustivo dos módulos 1 a 5 do dossier de autorização de introdução no mercado.

1.2. Formulário do pedido

O medicamento objeto de pedido deve ser identificado através da respetivo nome e da designação da(s) substância(s) ativa(s), bem como da forma

[7] Ver página 1 do presente Jornal Oficial.
[8] Ver página 1 do presente Jornal Oficial.

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 (incluindo do fabricante do produto acabado e do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s)) e, quando relevante o nome e o endereço do importador.

O requerente deve identificar o tipo de pedido e indicar, se aplicável, quais as amostras que são também fornecidas.

Anexadas às informações administrativas, devem ser entregues cópias da autorização de fabrico, tal como disposto no artigo 40.º, juntamente com a lista de países em que a autorização foi concedida, cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o artigo 11.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, e a lista dos países em que foi apresentado o pedido.

Tal como destacado no formulário, os requerentes fornecerão, inter alia, informações pormenorizadas sobre o medicamento objeto do pedido, o fundamento jurídico do pedido, o titular da autorização de introdução no mercado e o(s) fabricante(s) proposto(s), informações sobre o estatuto de medicamento órfão, os pareceres científicos e o programa de desenvolvimento pediátrico.

1.3. Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

1.3.1. *Resumo das características do medicamento*

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o artigo 11.º.

1.3.2. *Rotulagem e folheto informativo*

Será fornecida uma proposta para o texto da rotulagem do acondicionamento primário ou da embalagem exterior, bem como do folheto informativo. Estes textos serão redigidos de acordo com todos os pontos obrigatórios constantes da lista do Título V relativo à rotulagem dos medicamentos para uso humano (artigo 63.º) e ao folheto informativo (artigo 59.º).

1.3.3. *Projetos de embalagem e amostras*

O requerente deve fornecer amostras e/ou projetos do acondicionamento primário e da embalagem exterior, dos rótulos e do folheto informativo do medicamento em questão.

1.3.4. *Resumos das características do medicamento já aprovados nos Estados-Membros*

Às informações administrativas do formulário do pedido devem ser anexadas cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com os artigos 11.º e 21.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, quando aplicável, bem como uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

1.4. Informações sobre os peritos

Em conformidade com o n.º 2 do artigo 12.º, os peritos devem fornecer relatórios detalhados das suas observações sobre os documentos e os elementos específicos que constituem o dossier de autorização de introdução no mercado, nomeadamente, sobre os módulos 3, 4 e 5 (documentação química, farmacêutica e biológica, documentação não clínica e documentação clínica, respetivamente). Os peritos devem tratar os pontos críticos relacionados com a qualidade do medicamento e dos estudos efetuados em animais e em seres humanos, bem como realçar todos os dados relevantes para a avaliação.

Para preencher estes requisitos deve fornecer-se um resumo geral da qualidade, uma síntese não clínica (dados de estudos realizados com animais) e uma síntese clínica que será introduzida no módulo 2 do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado. No módulo 1, será apresentada uma declaração assinada pelos peritos, bem como uma descrição sucinta das respetivas habilitações académicas, formação e experiência profissional. Os peritos terão qualificações técnicas ou profissionais adequadas. Deve ser declarada a relação profissional entre o perito e o requerente.

1.5. **Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos**

Os requisitos específicos para os diferentes tipos de pedidos são tratados na Parte II do presente anexo.

1.6. **Avaliação do risco ambiental**

Quando aplicável, os pedidos de autorização de introdução no mercado devem incluir uma apreciação global da avaliação do risco com a indicação dos riscos possíveis para o ambiente causados pela utilização e/ou eliminação do medicamento e propor disposições de rotulagem adequadas. Deve ser abordado o risco ambiental associado à libertação de medicamentos contendo ou que consistam em OGM (organismos geneticamente modificados), na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de

organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE([9]) do Conselho.

A informação relativa ao risco ambiental deve ser apresentada como apêndice ao módulo 1.

A informação deve ser apresentada de acordo com as disposições da Diretiva 2001/18/CE, tendo em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão no que respeita à aplicação da referida diretiva.

A informação será constituída por:

— uma introdução;

— uma cópia de quaisquer consentimentos escritos para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para efeitos de investigação e de desenvolvimento, em conformidade com a Parte B da Diretiva 2001/18/CE;

— a informação solicitada nos Anexos II a IV da Diretiva 2001/18/CE, incluindo os métodos de deteção e de identificação, bem como, o código único dos OGM, e qualquer informação adicional sobre os OGM ou o medicamento em causa para avaliar o risco ambiental;

— um relatório sobre a avaliação dos risco ambiental (ARA) preparado com base na informação especificada nos Anexos III e IV da Diretiva 2001/18/CE e em conformidade com o Anexo II da Diretiva 2001/18/CE;

— tendo em consideração a supracitada informação e a ARA, uma conclusão que proponha uma estratégia adequada de gestão do risco que inclua, no que toca ao OGM ou medicamento em causa, um plano de vigilância pós-comercialização no mercado e a identificação de qualquer particularidade que deva constar no resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo;

— medidas adequadas para informação ao público.

Deve incluir-se a data e a assinatura do autor, as habilitações académicas, a formação e a experiência profissional do mesmo, bem como, uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

9 JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

2. MÓDULO 2: RESUMOS

Este módulo visa resumir os dados químicos, farmacêuticos e biológicos, os dados não clínicos e os dados clínicos apresentados nos módulos 3, 4 e 5 do dossier de autorização de introdução no mercado, e fornecer os relatórios ou as sínteses descritos no artigo 12.º da diretiva.

Os pontos críticos serão abordados e analisados. Serão fornecidos resumos factuais, inclusivamente sob a forma de tabelas. Dos relatórios devem constar referências às tabelas ou à informação contida na documentação principal apresentada no módulo 3 (documentação química, farmacêutica e biológica), no módulo 4 (documentação não clínica) e no módulo 5 (documentação clínica).

A informação contida no módulo 2 deve ser apresentada de acordo com o formato, o conteúdo e o sistema de numeração indicados no volume 2 das Informações aos Requerentes. As sínteses e os resumos devem respeitar os princípios e requisitos básicos como a seguir se indica:

2.1. Índice geral

O módulo 2 deve conter um índice da documentação científica apresentada nos módulos 2 a 5.

2.2. Introdução

Deve ser fornecida informação sobre o grupo farmacológico, o modo de ação e o uso clínico proposto do medicamento para o qual se solicitou uma autorização de introdução no mercado.

2.3. Resumo geral da qualidade

Uma revisão da informação relacionada com os dados químicos, farmacêuticos e biológicos deve ser fornecida no resumo geral da qualidade.

Devem ser salientados os parâmetros críticos fundamentais e questões relacionados com a qualidade, e deve ser dada uma justificação nos casos em que as normas orientadoras correspondentes não tenham sido seguidas. Este documento deve atender ao âmbito e às linhas gerais dos correspondentes dados pormenorizados, apresentados no módulo 3.

2.4. Síntese não clínica

Será necessária uma apreciação integrada e crítica da avaliação não clínica do medicamento em animais/in vitro. Incluir-se-á a argumentação e a justificação

da estratégia de ensaio e de qualquer desvio das normas orientadoras correspondentes.

Exceto no caso dos medicamentos biológicos, uma avaliação das impurezas e dos produtos de degradação deve ser incluída juntamente com os seus potenciais efeitos farmacológicos e tóxicos. Devem ser discutidas as implicações de quaisquer diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impureza entre o composto utilizado nos estudos não clínicos e o medicamento a introduzir no mercado.

No caso dos medicamento biológicos, deve ser avaliada a comparação entre o material utilizado nos estudos não clínicos e clínicos e o medicamento a introduzir no mercado.

Qualquer excipiente novo deve ser sujeito a uma avaliação de segurança específica.

Devem ser definidas as características do medicamento, tal como demonstradas pelos estudos não clínicos, e discutidas as implicações das conclusões quanto à segurança do medicamento para a utilização clínica no homem.

2.5. Síntese clínica

A síntese clínica pretende fornecer uma análise crítica dos dados clínicos incluídos no resumo clínico e no módulo 5. Deve ser indicada a abordagem a adotar em termos do desenvolvimento clínico do medicamento, incluindo a conceção do estudo crítico, as decisões relacionadas com os estudos e os resultados dos mesmos.

Deve ser fornecida uma síntese sucinta das conclusões clínicas, incluindo as limitações mais importantes, bem como, uma avaliação dos benefícios e dos riscos, baseada nessas conclusões. Deve ser apresentada uma interpretação do modo como as conclusões em matéria de eficácia e de segurança suporta mas indicações e as doses propostas e uma avaliação em como o resumo das características do medicamento e outras abordagens poderão otimizar os benefícios e gerir os riscos.

Devem ser explicados os aspetos de eficácia e de segurança encontrados no desenvolvimento e as questões por resolver.

2.6. Resumo não clínico

Os resultados dos estudos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos efetuados em animais/in vitro serão facultados em resumos factuais descritivos e em tabelas que serão apresentados pela seguinte ordem:

— Introdução

— Resumo descritivo farmacológico

— Resumo farmacológico em forma tabelar

— Resumo descritivo farmacocinético

— Resumo farmacocinético em forma tabelar

— Resumo descritivo toxicológico

— Resumo toxicológico em forma tabelar.

2.7. **Resumo clínico**

Deve ser apresentado um resumo factual pormenorizado da informação clínica sobre o medicamento incluído no módulo 5, contendo os resultados de todos os estudos biológicos e farmacêuticos, de estudos farmacológicos clínicos e de estudos de eficácia e de segurança clínicas. É necessária uma sinopse de cada estudo.

As informações clínicas resumidas serão apresentadas pela seguinte ordem:

— Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos associados

— Resumo dos estudos farmacológicos clínicos

— Resumo da eficácia clínica

— Resumo da segurança clínica

— Sinopses de estudos individuais

3. MÓDULO 3: INFORMAÇÕES QUÍMICA, FARMACÊUTICA E BIOLÓGICA RELATIVAS AOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM SUBSTÂNCIAS ATIVAS QUÍMICAS E/OU BIOLÓGICAS

3.1. **Formato e apresentação**

O esboço geral do módulo 3 é o seguinte:

— Índice

— Conjunto dos dados

— *Substância ativa*

Informações gerais

— Nomenclatura

— Estrutura

— Propriedades gerais

Fabrico

— Fabricante(s)

— Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo

— Controlo das matérias-primas

— Controlos das fases críticas e das fases intermédias

— Avaliação e/ou Validação do processo

— Desenvolvimento do processo de fabrico

Caracterização

— Elucidação da estrutura e outras características

— Impurezas

Controlo da substância ativa

— Especificação

— Procedimentos analíticos

— Validação dos procedimentos analíticos

— Boletins de análise

— Justificação da especificação

Substâncias ou preparações de referência

Sistema de fecho do recipiente

Estabilidade

— Resumo e conclusões quanto à estabilidade

— Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade

— Dados à de estabilidade

— *Produto acabado*

Descrição e composição do medicamento

Desenvolvimento farmacêutico

— Componentes do medicamento

  — Substância ativa

  — Excipientes

— Medicamento

  — Desenvolvimento da formulação

  — Sobrecarga no fabrico

  — Propriedades físico-químicas e biológicas

— Desenvolvimento do processo de fabrico

— Sistema de fecho do recipiente

— Propriedades microbiológicos

— Compatibilidade

Fabrico

— Fabricante(s)

— Fórmula de fabrico

— Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo

— Controlos das fases críticas e das fases intermédias

— Avaliação e/ou Validação do processo

— Controlo dos excipientes

— Especificações

— Procedimentos analíticos

— Validação dos procedimentos analíticos

— Justificação das especificações

— Excipientes de origem humana ou animal

— Excipientes novos

Controlo do produto acabado

— Especificação(ões)

— Procedimentos analíticos

— Validação dos procedimentos analíticos

— Boletins de análise

— Perfil de impurezas

— Justificação da(s) especificação(ões)

Substâncias ou preparações de referência

Sistema de fecho do recipiente

Estabilidade

— Resumo e conclusão quanto à estabilidade

— Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade

— Dados à de estabilidade

— *Apêndices*

— Instalações e equipamento (apenas medicamentos biológicos)

— Avaliação da segurança dos agentes adventícios

— Excipientes

— *Informações adicionais para a União Europeia*

— Esquema do processo de validação do medicamento

— Dispositivo médico

— Certificado(s) de conformidade

— Medicamentos que contêm ou utilizam no respetivo processo de fabrico substâncias de origem animal e/ou humana (procedimento EET)

— Referências bibliográficas

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

(1) Os dados químicos, farmacêuticos e biológicos a apresentar relativamente à(s) substância(s) ativa(s) e ao produto acabado devem incluir toda a informação relevante sobre o desenvolvimento, o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, as operações e os requisitos de controlo da qualidade, a estabilidade, bem como a descrição da composição e da apresentação do produto acabado.

(2) Devem ser apresentados dois conjuntos principais de informações relacionados com a(s) substância(s) ativa(s) e com o produto acabado, respetivamente.

(3) Este módulo deve fornecer, além disso, informações detalhadas sobre as substâncias de base, as matérias-primas utilizadas durante as operações de fabrico da(s) substância(s) ativa(s) e sobre os excipientes incorporados na formulação do produto acabado.

(4) Todos os procedimentos e métodos utilizados para o fabrico e controlo da substância ativa e do produto acabado devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efetuados a pedido da autoridade competente. Todos os procedimentos analíticos devem corresponder ao estado atual do progresso científico e ter sido objeto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da Farmacopeia Europeia, a referida descrição será substituída pela

correspondente referência detalhada à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(ais).

(5) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas que dela constem. No que se refere a outras substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respetiva farmacopeia nacional.

No entanto, quando uma substância constante da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado-Membro tiver sido preparada através de um método passível de deixar impurezas não controladas pela monografia da farmacopeia, estas impurezas e os respetivos limites máximos de tolerância devem ser declarados, e o procedimento de análise adequado, deve ser descrito. No caso de uma especificação incluída numa monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro ser insuficiente para assegurar a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopeia os pormenores sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

No caso dos procedimentos analíticos incluídos na Farmacopeia Europeia, esta descrição será substituída em cada secção relevante pela correspondente referência pormenorizada à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(ais).

(6) Caso as substâncias de base e as matérias-primas, a(s) substância(s) ativa(s) ou os excipiente(s) não se encontrem descritos nem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um dos Estados-Membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante de uma farmacopeia de um país terceiro. Nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia acompanhada pela validação dos procedimentos analíticos constantes da mesma, bem como, se adequado, da respetiva tradução.

(7) Quando a substância ativa e/ou a matéria-prima e a substância de base ou excipiente(s) forem objeto de uma monografia da Farmacopeia Europeia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade que, concedido pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos, será apresentado na secção correspondente deste módulo. Os referidos certificados de conformidade da monografia da Farmacopeia Europeia são considerados como substitutos dos dados relevantes das secções correspondentes descritas neste módulo. O fabricante garantirá por escrito ao requerente que o processo de fabrico não foi modificado desde a concessão do

certificado de conformidade pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos.

(8) No caso de uma substância ativa bem definida, o seu fabricante ou requerente pode tomar medidas para que

(i) a descrição pormenorizada do processo de fabrico,

(ii) o controlo da qualidade durante o fabrico, e

(iii) a validação do processo

constem de um documento separado, denominado dossier principal da substância ativa, enviado diretamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância.

Nesse caso, o fabricante deverá, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este possa responsabilizar-se pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração; estes documentos e elementos serão também fornecidos ao requerente quando digam respeito à parte aberta do dossier principal.

(9) Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais (substâncias de origem ruminante): em cada fase do processo de fabrico, o requerente deve demonstrar a conformidade das substâncias utilizadas com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão no Jornal Oficial da União Europeia. A demonstração da conformidade com a referida Norma Orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente da Farmacopeia Europeia concedida pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem esta conformidade.

(10) No caso dos agentes adventícios, será fornecida informação que avalie o risco relativamente à contaminação potencial com estes agentes, sejam eles não víricos ou víricos, como disposto nas normas orientadoras relevantes, bem como na monografia geral e no capítulo geral da Farmacopeia Europeia pertinentes.

(11) Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais suscetíveis de serem utilizados em qualquer fase do processo de fabrico e nas operações de controlo do medicamento devem ser descritos com o pormenor adequado.

(12) Caso, em conformidade com o artigo 1.º, n.º 8, segundo parágrafo, ou com o artigo 1.º, n.º 9, segundo parágrafo, do Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho ([10]) um produto seja regido pela presente diretiva, o dossiê de autorização de introdução no mercado deve incluir, quando disponíveis, os resultados da avaliação da conformidade da parte constituída pelo dispositivo com os requisitos gerais de segurança e desempenho relevantes, estabelecidos no anexo I do referido regulamento e contidos na declaração UE de conformidade do fabricante, ou o certificado relevante emitido por um organismo notificado que permite ao fabricante apor a marcação CE no dispositivo médico.

Se o dossiê não incluir os resultados da avaliação de conformidade referidos no primeiro parágrafo e se, para avaliar a conformidade do dispositivo caso este seja utilizado separadamente, for necessária a intervenção de um organismo notificado, de acordo com o Regulamento (UE) 2017/745, a autoridade exige que, no que respeita à conformidade da parte constituída pelo dispositivo com os requisitos gerais de segurança e desempenho estabelecidos no anexo I do referido regulamento, o requerente forneça um parecer emitido por um organismo notificado designado de acordo com o mesmo regulamento para o tipo de dispositivo em causa.

3.2.1. *Substância(s) ativa(s)*

3.2.1.1. Informações gerais e informações relacionadas com as substâncias de base e as matérias-primas

a) Devem ser fornecidas informações sobre a nomenclatura da substância ativa, incluindo a denominação comum internacional (DCI) recomendada, o nome da Farmacopeia Europeia, se relevante, e o(s) nome(s) químico(s).

Deve ser indicada a fórmula estrutural, incluindo a esteroquímica relativa e absoluta, a fórmula molecular e a massa molecular relativa. No caso dos medicamento biotecnológicos, se aplicável, deve ser também indicada a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa.

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

Deve ser fornecida uma lista das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa, incluindo a atividade biológica no caso dos medicamentos biológicos.

b) Para efeitos do presente anexo, entende-se por substância de base todas as substâncias a partir dos quais a substância ativa é fabricada ou dos quais é extraída.

No que respeita aos medicamentos biológicos, entende-se por substâncias de base todas as substâncias de origem biológica, como microrganismos, órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal, células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana ou animal e estruturas celulares biotecnológicas (substratos de células, sejam ou não recombinantes, incluindo as células primárias).

Um medicamento biológico é um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica. Entende-se por substância biológica uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respetivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tal como definidos, respetivamente, no n.º 4 e no n.º 10 do artigo 1.º, os medicamentos abrangidos pela Parte A do Anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 e os medicamentos de terapia avançada definidos na Parte IV do presente anexo.

Quaisquer outras substâncias utilizadas para o fabrico ou para a extração da(s) substância(s) ativa(s), mas das quais esta(s) não é(são) diretamente derivada(s), como reagentes, meios de cultura, soro fetal de vitelo, aditivos e soluções-tampão envolvidas em cromatografia, etc., são denominadas matérias-primas.

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

a) A descrição do processo de fabrico da substância ativa representa o compromisso do requerente em fabricar a substância ativa. Para descrever adequadamente o processo de fabrico e os controlos do processo, deve ser fornecida informação adequada em conformidade com o estabelecido nas normas orientadoras publicadas pela Agência.

b) Devem ser indicadas todas as substâncias necessárias para fabricar a(s) substância(s) ativa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada substância. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações que demonstram que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

Deve ser elaborada uma lista das matérias-primas e devem ser também documentados os respetivos processos de controlo e a respetiva qualidade.

Deve indicar-se o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios.

c) No caso dos medicamentos biológicos, aplicam-se os seguintes requisitos adicionais.

A origem e o historial das substâncias de base devem ser descritos e documentados.

No que respeita às medidas específicas para a prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais, o requerente deve demonstrar a conformidade da substância ativa com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão no Jornal Oficial da União Europeia.

Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se que as características celulares se mantiveram inalteradas na fase de transição para a produção e os processos subsequentes.

Os inóculos primários, os bancos de células, a mistura de frações de soro ou plasma e outras substâncias de origem biológica, bem como, sempre que possível, os materiais de que derivam, devem ser analisados por forma a comprovar a ausência de agentes adventícios.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o respetivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou desativação, e o processo tiver sido validado.

Sempre que possível, a produção de vacinas deve ser feita a partir de um sistema de lote de inoculação e de bancos de células bem determinados. No que respeita às vacinas bacterianas e víricas, as características do agente infeccioso devem ser demonstradas no inóculos primários. Além disso, no que respeita às vacinas vivas, a estabilidade das características de atenuação deve ser demonstrada no inóculo primário; caso tal não baste, as características de atenuação devem também ser demonstradas na fase de produção.

No que respeita aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, devem descrever-se e documentar-se a origem e os critérios e processos de colheita, transporte e conservação do material de base, de acordo com o disposto na Parte III do presente anexo.

Deve descrever-se as instalações e o equipamento de fabrico.

d) Os ensaios e os critérios de aceitabilidade aplicados em todas as fases críticas, a informação sobre a qualidade e o controlo das fases intermédias e os estudos de validação e/ou avaliação do processo devem ser fornecidos conforme adequado.

e) Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o respetivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou desativação, devendo este processo ser validado na secção que aborda a avaliação da segurança vírica.

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

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

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

Devem ser facultadas informações para confirmação da estrutura da(s) substância(s) ativa(s) com base em quaisquer métodos físico-químicos e/ou imunoquímicos e/ou biológicos, bem como informações sobre impurezas.

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

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

Devem ser apresentados os resultados do controlo efetuado em lotes individuais fabricados durante o desenvolvimento.

3.2.1.5. Preparações ou substâncias de referência

As preparações e as substâncias de referência devem ser identificadas e descritas em pormenor. Quando relevante, deve ser utilizada substância de referência química e biológica da Farmacopeia Europeia.

3.2.1.6. Recipiente e sistema de fecho da substância ativa

Deve ser fornecida uma descrição do recipiente e do(s) sistema(s) de fecho e as suas especificações.

3.2.1.7. Estabilidade da(s) substância(s) ativa(s)

a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efetuados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos.

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo as informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação destes procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado.

c) Devem ser apresentados o protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade.

3.2.2. *Produto acabado*

3.2.2.1. Descrição e composição do produto acabado

Deve ser apresentada uma descrição do produto acabado e da sua composição. As informações devem incluir a descrição da forma farmacêutica e da composição com todos os componentes do produto acabado, a sua quantidade por unidade e a função do(s) componente(s):

— da substância(s) ativa(s),

— dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, corretivos do paladar, aromatizantes, etc.,

— destinados a serem ingeridos ou administrados por outra via ao doente, que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos (cápsulas duras, cápsulas moles, cápsulas retais, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos por película, etc.),

— estas informações devem ser completadas por quaisquer outros dados relevantes relativos ao recipiente e, caso aplicável, ao respetivo modo de fecho, bem como, por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos

quais o medicamento irá ser utilizado ou administrado e que devem ser fornecidos junto com o medicamento.

Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea c) do n.º 3 do artigo 8.º:

— no que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respetiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,

— no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial da Saúde ou, caso não exista, a denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes,

— no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Diretiva 78/25/CEE do Conselho, de 12 de dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração([11]) e/ou na Diretiva 94/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de junho de 1994, relativa aos corantes para utilização nos géneros alimentícios([12]).

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

As substâncias ativas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser designadas quantitativamente pela sua massa total e, se necessário ou relevante, da massa da fração ativa ou das frações da molécula.

No caso dos medicamentos que contenham uma substância ativa que é objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado em qualquer Estado-Membro pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância ativa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos

[11] JO L 11 de 14.1.1978, p. 18.
[12] JO L 237 de 10.9.1994, p. 13.

da massa da fração ativa ou das frações da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos autorizados subsequentemente nos Estados-Membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância ativa.

Devem ser especificadas - ser as unidades de atividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas em termos moleculares. Caso a Organização Mundial da Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de atividade biológica, deverá utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de atividade biológica deve ser expressa por forma a que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a atividade da substância, utilizando, se aplicável, as unidades da Farmacopeia Europeia.

3.2.2.2. Desenvolvimento farmacêutico

Este capítulo deve ser dedicado à informação sobre os estudos de desenvolvimento efetuados para determinar se a apresentação, a formulação, o processo de fabrico, o sistema de fecho do recipiente, as propriedades microbiológicas e as instruções de uso são adequados para a utilização a que se destinam, especificada no dossier de pedido de autorização de introdução no mercado.

Os estudos descritos neste capítulo são diferentes dos ensaios de controlo de rotina efetuados de acordo com as especificações. Os parâmetros críticos da formulação e as características do processo que possam influenciar a reprodutibilidade dos lotes, o desempenho e a qualidade do medicamento devem ser identificados e descritos. Outros dados de apoio, quando adequados, devem ser referenciados nos capítulos correspondentes do módulo 4 (relatórios dos estudos não clínicos) e no módulo 5 (relatórios dos estudos clínicos) do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado.

a) A compatibilidade da substância ativa com os excipientes, bem como, as características físico-químicas mais importantes da substância ativa que possam influenciar o desempenho do produto acabado ou a compatibilidade das diferentes substâncias ativas entre si, no caso de produtos em associação, devem ser documentadas.

b) A escolha dos excipientes, nomeadamente em relação às suas funções e concentração respetivas, deve ser documentada.

c) Deve ser fornecida uma descrição do desenvolvimento do produto acabado, tendo em consideração o modo e via de administração e a utilização propostos.

d) Deve ser justificada qualquer eventual sobrecarga no fabrico da(s) formulação(ões).

e) No que respeita às propriedades físico-químicas e biológicas, qualquer parâmetro relevante para o desempenho do produto acabado deve ser abordado e documentado.

f) Devem ser indicadas a seleção e otimização do processo de fabrico, bem como, as diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizados para produzir lotes clínicos críticos e o processo utilizado para o fabrico do produto acabado proposto.

g) A adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizado para armazenamento, transporte e utilização do produto acabado deve ser documentada. Uma possível interação entre medicamento e recipiente pode ter de ser considerada.

h) As propriedades microbiológicas da forma farmacêutica em relação a produtos não estéreis e estéreis devem estar em conformidade com a Farmacopeia Europeia e documentados tal como aí prescrito.

i) De forma a fornecer informações de apoio adequadas para a etiquetagem, a compatibilidade do produto acabado com o(s) diluente(s) de reconstituição ou os dispositivos de dose deve ser documentada.

3.2.2.3. Processo de fabrico do produto acabado

a) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea d) do n.º 3 do artigo 8.º, deve ser redigida por forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

— a menção das diversas fases de fabrico, incluindo o processo de controlo e os critérios de aceitação correspondentes, por forma a que se possa apreciar se os processos empregues na obtenção da forma farmacêutica são suscetíveis de provocar uma alteração adversa dos componentes,

— no caso de fabrico contínuo, todas as informações detalhadas sobre as medidas tomadas para garantir a homogeneidade do produto acabado,

— estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou tal se afigure crítico para o produto,

— no que respeita aos medicamentos estéreis, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados,

— a composição detalhada da fórmula de fabrico.

Deve indicar-se o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios.

b) Devem ser incluídas informações relativas aos ensaios de controlo de medicamentos que possam eventualmente efetuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a regularidade do processo de produção.

Estes ensaios são indispensáveis para a verificação da conformidade do medicamento com a respetiva fórmula caso o requerente proponha, a título excecional, um método analítico para o ensaio do produto acabado que não inclua o doseamento de todas as substâncias ativas (ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias ativas).

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de ensaios de controlo em processo, nomeadamente caso o medicamento seja essencialmente definido pelo respetivo método de preparação.

c) Devem ser apresentados a descrição, a documentação e os resultados dos estudos de validação para os passos ou doseamentos críticos utilizados no processo de fabrico.

3.2.2.4. Controlo dos excipientes

a) Todas as substâncias necessárias para fabricar o(s) excipiente(s) devem ser indicadas, identificando em que fase do processo cada substância é utilizada. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como, informações que demonstram que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

Os corantes, em todos os casos, devem satisfazer os requisitos das Diretivas 78/25/CEE e/ou 94/36/CE. Além disso, os corantes devem respeitar os critérios de pureza estabelecidos na Diretiva 95/45/CE, com a última redação que lhe foi dada.

b) Para cada excipiente, as especificações e as suas justificações devem ser detalhadas. Os procedimentos analíticos devem ser descritos e devidamente validados.

c) Deve ser dada atenção específica aos excipientes de origem humana ou animal.

No que respeita às medidas específicas relativas à prevenção da transmissão das encefalopatias espongiformes animais, o requerente deve demonstrar também para os excipientes que o medicamento é fabricado de acordo com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas atualizações, publicadas pela Comissão no Jornal Oficial da União Europeia.

A demonstração da conformidade com a referida norma orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis da Farmacopeia Europeia, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem essa conformidade.

d) Excipientes novos:

Para excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento ou através de um nova via de administração, os dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências cruzadas a dados de segurança que os apoiem, não clínicos e clínicos, devem ser fornecidos de acordo com a substância ativa no formato previamente descrito.

Deve ser apresentado um documento contendo as informações químicas, farmacêuticas e biológicas em pormenor. Estas informações devem ser formatadas na mesma ordem que a do capítulo dedicado à(s) substância(s) ativa(s) incluídas no módulo 3.

As informações sobre o(s) novo(s) excipiente(s) podem ser apresentadas num documento único que respeite o formado descrito nos anteriores parágrafos. Quando o requerente não seja o fabricante do novo excipiente, o referido documento único deve ser posto à disposição do requerente para ser apresentado à autoridade competente.

As informações adicionais sobre os estudos de toxicidade com o novo excipiente devem ser fornecidas no módulo 4 do dossier.

Os estudos clínicos devem ser fornecidos no módulo 5.

3.2.2.5. Controlo do produto acabado

Para efeitos de controlo do produto acabado, entende-se por lote do medicamento o conjunto de todas as unidades de uma dada forma farmacêutica preparadas a partir de uma mesma quantidade inicial de substância e submetidas à mesma série de operações de fabrico e/ou esterilização ou, caso se trate de um processo de produção contínua, o conjunto das unidades fabricadas num dado período de tempo.

Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância ativa no produto acabado não deve exceder ± 5 % aquando do fabrico.

Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre as especificações, (de libertação e de prazo de validade) justificação para a sua escolha, os métodos de análise e a sua validação.

3.2.2.6. Preparações ou substâncias de referência

As preparações e substâncias de referência utilizados para os ensaios do produto acabado devem ser identificadas e descritas em pormenor se não tiverem sido anteriormente fornecidos na secção relativa à substância ativa.

3.2.2.7. Recipiente e sistema de fecho do produto acabado

Deve ser fornecida uma descrição do recipiente e do(s) sistema(s) de fecho, incluindo a identidade de cada material de acondicionamento primário e as suas especificações, que devem incluir a descrição e identificação. Os métodos não incluídos nas farmacopeias (com validação) serão incluídos quando adequado.

No caso do material de embalagem exterior não funcional deve ser fornecida apenas uma breve descrição. No caso do material de embalagem exterior funcional, deve ser fornecida informação suplementar.

3.2.2.8. Estabilidade do produto acabado

a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efetuados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos.

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação desses procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado; no caso das vacinas, devem ser fornecidas informações, quando adequado, sobre a estabilidade cumulativa.

c) O protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade devem ser fornecidos.

4. MÓDULO 4: RELATÓRIOS NÃO CLÍNICOS

4.1. **Formato e apresentação**

O esboço geral do módulo 4 é o seguinte:

— Índice

— Relatório dos estudos

— *Farmacologia*

— Farmacodinâmica primária

— Farmacodinâmica secundária

— Farmacologia de segurança

— Interações farmacodinâmicas

— *Farmacocinética*

— Relatórios sobre métodos analíticos e validação

— Absorção

— Distribuição

— Metabolismo

— Excreção

— Interações farmacocinéticas (não clínicas)

— Outros estudos farmacocinéticos

— *Toxicologia*

— Toxicidade por dose única

— Toxicidade por dose repetida

— Genotoxicidade

— In vitro

— In vivo (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte)

— Carcinogenicidade

— Estudos a longo prazo

— Estudos a curto ou médio prazo

— Outros estudos

— Toxicidade para a função reprodutora e para o desenvolvimento

— Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

— Desenvolvimento embrionário e fetal

— Desenvolvimento pré-natal e pós-natal

— Estudos em que a descendência (animais juvenis) é tratada com determinadas doses e/ou posteriormente avaliada

— Tolerância local

— *Outros estudos de toxicidade*

— Antigenicidade

— Imunotoxicidade

— Estudos do mecanismo de ação

— Dependência

— Metabolitos

— Impurezas

— Outros

— Referências bibliográficas

4.2. **Conteúdo: princípios e requisitos básicos**

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

(1) Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar:

a) a toxicidade potencial do produto, bem como, quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no homem; estes devem ser avaliados em função do estado patológico em questão;

b) as propriedades farmacológicas do produto, em termos quantitativos e qualitativos, para a utilização prevista no homem. Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem utilizar-se métodos matemáticos e estatísticos na conceção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados.

Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico e toxicológico do produto.

(2) No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os requisitos do presente módulo poderão ter de sofrer adaptações no

que respeita a produtos específicos; por conseguinte, o requerente deverá fundamentar o programa de ensaios efetuado.

Ao definir um programa de ensaios, deverá atender-se ao que se segue:

todos os ensaios que requeiram a administração repetida do produto devem ser concebidos por forma a atender à eventual indução de, ou interferência, com anticorpos;

deve ponderar-se o exame da função reprodutora, da toxicidade embrionária/fetal e perinatal e do potencial mutagénico e carcinogénico. Caso sejam incriminados componentes que não constituam substâncias ativas, este estudo pode ser substituído pela validação da sua supressão.

(3) Deve investigar-se a toxicologia e a farmacocinética de um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico.

(4) Caso seja possível a degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

4.2.1. *Farmacologia*

O estudo de farmacologia deve seguir duas abordagens distintas.

— Em primeiro lugar, devem investigar-se e descrever-se adequadamente as ações relacionadas com a utilização terapêutica prevista. Quando possível, serão utilizados ensaios reconhecidos e validados, quer in vivo, quer in vitro. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais novas por forma a que possam ser reproduzidas. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos, através do recurso a, por exemplo, curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc. Sempre que possível serão feitas comparações com os dados relativos a substâncias com uma ação terapêutica semelhante.

— Em segundo lugar, o requerente deve investigar os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância sobre as funções fisiológicas. Estas investigações devem ser realizadas na gama de exposição terapêutica prevista e além dela. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais, exceto caso se trate de processos normalizados, por forma a que possam ser reproduzidas, devendo o investigador comprovar a sua validade. Deve ser investigada qualquer suspeita de alteração das reações resultantes da administração repetida da substância.

No que respeita à interação farmacodinâmica do medicamento, os ensaios de associações de substâncias ativas podem efetuar-se com base, quer em premissas farmacológicas, quer em indicações de efeitos terapêuticos. No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve revelar as interações suscetíveis de contribuir para o valor terapêutico da associação. No segundo caso, em que se pretende uma justificação científica para a associação através de experimentação terapêutica, a investigação deve determinar se é ou não possível comprovar no animal os efeitos previstos da associação, devendo ser no mínimo investigada a importância dos efeitos colaterais.

4.2.2. *Farmacocinética*

A farmacocinética estuda a evolução da substância ativa e dos seus metabolitos no organismo, e abrange a absorção, a distribuição, o metabolismo (biotransformação) e a excreção dessa substância.

O estudo destas diferentes fases pode ser efetuado sobretudo por meio de métodos físicos, químicos ou possivelmente biológicos, e pela observação da atividade farmacodinâmica da própria substância.

A informação sobre a distribuição e eliminação pode ser necessária em todos os casos que tais dados sejam indispensáveis para a determinação da dose no homem e no que respeita a substâncias quimioterapêuticas (antibióticos, etc.) e a substâncias cujo emprego dependa dos seus efeitos não farmacodinâmicos (por exemplo, vários meios de diagnóstico, etc.).

Podem ser realizados estudos in vitro com a vantagem de se utilizar substâncias de origem humana para comparação com substâncias de origem animal (ou seja, aglutinação de proteínas, metabolismo, interação entre medicamentos).

Afigura-se necessária a investigação farmacocinética de todas as substâncias farmacologicamente ativas. No que respeita às associações de novas de substâncias conhecidas e já investigadas, em conformidade com o disposto na presente Diretiva, podem não ser solicitados estudos farmacocinéticos, caso os ensaios de toxicidade e a experimentação terapêutica justifiquem a sua omissão.

O programa farmacocinético deverá ser concebido para permitir a comparação e a extrapolação entre os animais e o ser humano.

4.2.3. *Toxicologia*

a) Toxicidade por dose única

Um ensaio de toxicidade por dose única é um estudo qualitativo e quantitativo dos efeitos tóxicos eventualmente resultantes da administração única da ou das substâncias ativas presentes num medicamento, nas proporções e no estado físico-químico em que estão presentes no mesmo.

O ensaio de toxicidade por dose única deve ser realizado de acordo com as normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência.

b) Toxicidade por dose repetida

Os ensaios de toxicidade por dose repetida destinam-se a revelar quaisquer alterações fisiológicas e/ou anatomopatológicas induzidas pela administração repetida da substância ativa ou da associação de substâncias ativas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

Em temos gerais, considera-se desejável a execução de dois ensaios: um a curto prazo, com uma duração de duas a quatro semanas, e outro a longo prazo. A duração deste último deve depender das condições da sua utilização clínica. O seu objetivo é descrever os potenciais efeitos adversos a que se deve prestar atenção nos estudos clínicos. A duração está definida nas normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência.

c) Genotoxicidade

O estudo do potencial mutagénico e clastogénico destina-se a revelar as alterações que uma substância pode causar no material genético dos indivíduos ou das células. As substâncias mutagénicas podem ser perigosas para a saúde, uma vez que a exposição a estas substâncias comporta o risco de mutação germinal, incluindo a possibilidade de disfunções hereditárias, e o risco de mutações somáticas, incluindo as que podem causar cancro. Este estudo é obrigatório para todas as substâncias novas.

d) Carcinogenicidade

São geralmente requeridos ensaios de deteção de efeitos carcinogénicos:

1. Estes estudos devem ser realizados para quaisquer medicamentos suscetíveis de serem administrados regularmente durante um período prolongado de vida dos doentes, quer de forma contínua, quer repetidamente de forma intermitente.

2. Estes estudos são recomendados para certos medicamentos cujo potencial carcinogénico suscite preocupação, por analogia, por exemplo, a um medicamento do mesmo grupo ou de estrutura semelhante, ou devido a provas provenientes de outros estudos de toxicidade por dose repetida.

3. Não são necessários estudos com compostos cuja genotoxicidade seja inequívoca, pois presume-se que são carcinogéneos inter-espécies que implicam um risco para os seres humanos. Se um medicamento deste tipo se destinar a administração permanente aos seres humanos, pode ser necessário um estudo crónico para detetar efeitos tumorigénicos precoces.

e) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Quaisquer perturbações da função reprodutora masculina ou feminina, bem como os efeitos nocivos na descendência devem ser investigados através de ensaios adequados.

Estes ensaios compreendem estudos do efeito sobre a função reprodutora adulta masculina ou feminina, estudos dos efeitos tóxicos e teratogénicos em todas as fases de desenvolvimento, desde a conceção à maturidade sexual, bem como, estudos dos efeitos latentes quando o medicamento em investigação é administrado às fêmeas durante a gravidez.

A omissão destes ensaios deve ser adequadamente justificada.

Dependendo da utilização indicada do medicamento, podem ser necessários estudos suplementares que abordem o desenvolvimento da descendência aquando da administração do medicamento.

Os ensaios de toxicidade embrionária e fetal devem normalmente efetuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais não deve ser roedora. Os estudos perinatais e pós-natais devem efetuar-se em pelo menos uma espécie. Caso o metabolismo de um dado medicamento numa espécie particular seja análogo ao do homem, afigura-se desejável a inclusão desta espécie. É igualmente desejável que uma das espécies seja a utilizada nos estudos de toxicidade por dose repetida.

Ao determinar a conceção do estudo deve atender-se ao estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido.

f) Tolerância local

Os estudos de tolerância local destinam-se a determinar a tolerância a medicamentos (quer substâncias ativas quer excipientes) em locais do corpo que poderão vir a entrar em contacto com o medicamento em consequência da sua administração na prática clínica. A estratégia de ensaio deve ser de molde a que se possa diferenciar entre efeitos mecânicos da administração ou ações meramente físico-químicas do medicamento e efeitos tóxicos ou farmacodinâmicos.

Os ensaios de tolerância local devem ser realizados com a preparação que está a ser desenvolvida para uso humano, utilizando o veículo e/ou os excipientes no tratamento do(s) grupo(s) de controlo. Os controlos positivos ou as substâncias de referência serão incluídos quando necessário.

A conceção dos ensaios de tolerância local (escolha de espécies, duração, frequência, modo de administração, doses) dependerá do problema a ser investigado e das condições de administração propostas para utilização clínica. Deve ser realizada a reversibilidade das lesões locais quando relevante.

Os estudos com animais podem ser substituídos por ensaios in vitro desde que os resultados dos ensaios sejam de qualidade e utilidade comparáveis, para efeitos de avaliação da segurança.

No caso de substâncias químicas a aplicar na pele (por exemplo, dérmicas, retais, vaginais), o potencial de sensibilização deve ser avaliado, pelo menos, por um dos métodos de ensaio atualmente disponíveis (o ensaio com cobaias ou o ensaio de gânglio linfático local).

5. MÓDULO 5: RELATÓRIOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

5.1. Formato e apresentação

O esboço geral do módulo 5 é o seguinte:

— Índice dos relatórios de estudos clínicos

— Lista de todos os estudos clínicos em forma de tabela

— Relatórios de estudos clínicos

— *Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos*

— Relatórios de estudos de biodisponibilidade

— Relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência

— Relatórios de estudos de correlação in vitro - in vivo

— Relatórios de estudos de métodos bioanalíticos e analíticos

— *Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana*

— Relatórios de estudos sobre a ligação às proteínas plasmáticas

— Relatórios de estudos sobre o metabolismo hepático e a interação

— Relatórios de estudos que utilizam outros substâncias biológicas de origem humana.

— *Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano*

— Relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em indivíduos saudáveis

— Relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em doentes

— Relatórios de estudos farmacocinéticos de fator intrínseco

— Relatórios de estudos farmacocinéticos de fator extrínseco

— Relatórios de estudos farmacocinéticos na população

— *Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano*

— Relatórios de estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos / farmacodinâmicos em indivíduos saudáveis

— Relatórios de estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos / farmacodinâmicos em doentes

— *Relatórios de estudos de eficácia e segurança*

— Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida

— Relatórios de estudos clínicos não controlados

— Relatórios de análises de dados provenientes de mais do que um estudo, incluindo quaisquer análises integradas, meta-análises e análises de ligação.

— Outros relatórios de estudos

— *Relatórios de experiência pós-comercialização*

— Referências bibliográficas

5.2. **Conteúdo: princípios e requisitos básicos**

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

a) Os elementos de ordem clínica a apresentar por força da alínea i) do n.º 3 do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º devem permitir a elaboração de um parecer cientificamente válido e suficientemente fundamentado sobre se o medicamento satisfaz os critérios que regem a concessão da autorização de introdução no mercado. Por conseguinte, o facto de deverem ser notificados os resultados de todos os ensaios clínicos, favoráveis ou desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

Os ensaios clínicos devem ser sempre precedidos de ensaios farmacológicos e toxicológicos adequados efetuados no animal em conformidade com os requisitos do módulo 4 do presente anexo. O investigador deve tomar conhecimento das conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos, devendo portanto o requerente colocar à sua disposição pelo menos a brochura do investigador, que inclui toda a informação relevante conhecida antes do início do ensaio clínico e abrange os dados químicos, farmacêuticos e biológicos e os dados toxicológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos no animal, bem como, os resultados de ensaios clínicos prévios, sendo os dados adequados para que se justifique a natureza, ordem de grandeza e duração do ensaio proposto; devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais. No que respeita às substâncias de origem humana ou animal, deve recorrer-se a todos os meios disponíveis para assegurar a não transmissão de agentes infecciosos antes do início do ensaio.

Os titulares das autorizações de introdução no mercado devem tomar as medidas necessárias para que os documentos essenciais relativos aos ensaios clínicos (incluindo os formulários de notificação de casos), à exceção dos processos médicos dos doentes, sejam conservados pelos proprietários dos dados:

— durante, pelo menos, 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio,

— ou, pelo menos, 2 anos após a concessão da última autorização de introdução na Comunidade Europeia e até não haver pendente nem previsto qualquer pedido de introdução no mercado na Comunidade Europeia,

— ou, pelo menos, 2 anos após a interrupção formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental.

Os processos médicos dos doentes devem ser conservados em conformidade com a legislação aplicável e de acordo com o período de tempo máximo permitido pelo hospital, instituição ou consultório particular.

No entanto, os documentos podem ser conservados durante mais tempo se os requisitos regulamentares aplicáveis o exigirem ou por acordo com o patrocinador. Cabe ao patrocinador informar o hospital, a instituição ou o consultório de quando os documentos deixam de ser necessários.

O patrocinador ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o medicamento é autorizado. Estes dados devem abranger: o protocolo do ensaio, incluindo a

fundamentação, os objetivos e a conceção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental, o medicamento de referência e/ou o placebo utilizados; os processos operativos normalizados; todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos; a brochura do investigador; os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio; o relatório final; o(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis. O patrocinador ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante cinco anos após o medicamento ter sido cancelado.

Além dos ensaios realizados no território da Comunidade Europeia, o titular da autorização de introdução no mercado tomará as medidas adicionais necessárias para arquivar a documentação em conformidade com o disposto na Diretiva 2001/20/CE e aplicar as orientações pormenorizadas.

Deve ser documentada qualquer mudança de propriedade dos dados.

Todos os dados e documentos devem ser postos à disposição das autoridades competentes se estas os exigirem.

d) As informações relativas a cada ensaio clínico devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam um julgamento objetivo relativamente:

— ao protocolo, incluindo a fundamentação, os objetivos e a conceção estatística e metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental utilizado

— ao(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis

— à lista do(s) investigador(es), devendo cada investigador indicar o respetivo nome, morada, funções, qualificações e atividades clínicas e especificar o local em que o ensaio se desenrolou; cada investigador deve coligir separadamente a informação relativa a cada doente, incluindo os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio

— ao relatório final assinado pelo investigador e, para os ensaios multicêntricos, por todos os investigadores ou pelo investigador coordenador (principal).

e) As informações acima referidas relativas aos ensaios clínicos devem ser enviadas às autoridades competentes. Contudo, mediante acordo destas, o

requerente poderá omitir parte desta informação. Mediante pedido, a documentação integral deve ser imediatamente colocada à disposição das autoridades competentes.

Nas suas conclusões sobre os dados experimentais, o investigador deve emitir um parecer quanto à segurança do medicamento em condições normais de utilização, à sua tolerância e à sua eficácia e incluir todas as informações úteis relativas às indicações e contraindicações, à posologia e à duração média do tratamento, bem como, a quaisquer precauções especiais a tomar durante o tratamento e aos sintomas clínicos da sobre dosagem. Ao notificar os resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respetivas conclusões, um parecer sobre a segurança e eficácia do medicamento experimental em nome de todos os centros.

f) No que respeita a cada ensaio, devem ser resumidas informações clínicas que especifiquem:

1) o número e o sexo dos indivíduos tratados;

2) a seleção e a repartição etária dos grupos de doentes examinados e dos ensaios comparativos;

3) o número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respetivos motivos;

4) caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicar se o grupo de controlo:

— não recebeu tratamento

— recebeu um placebo

— recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos

— recebeu um outro tratamento sem medicamentos

5) a frequência das reações adversas observadas;

6) informações relativas a doentes que possam apresentar um risco acrescido (por exemplo, idosos, crianças, mulheres grávidas ou com

menstruação) ou cujo estado fisiológico ou patológico careça de especial atenção;

7) parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados em termos desses parâmetros;

8) uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da conceção dos ensaios e dos fatores variáveis em questão.

g) Além disso, o investigador deve indicar sempre as suas observações no tocante a:

1) quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;

2) quaisquer interações observadas com outros medicamentos administrados concomitantemente;

3) critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio;

4) quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.

h) As informações relativas a qualquer nova associação de medicamentos devem ser idênticas às requeridas para os medicamentos novos e comprovar a segurança e eficácia da associação.

i) Deve justificar-se a omissão total ou parcial de dados. Caso se verifiquem resultados imprevistos no decurso dos ensaios, devem efetuar-se e analisar-se novos ensaios toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos.

j) Caso o medicamento se destine a ser administrado a longo prazo, devem ser dadas informações relativas a qualquer eventual alteração da ação farmacológica na sequência de administrações repetidas, devendo ser igualmente estabelecida a posologia para uma administração a longo prazo.

5.2.1. *Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos*

Devem ser fornecidos relatórios de estudos de biodisponibilidade, relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência, relatórios sobre estudos de correlação in vitro e in vivo, bem como, os métodos biológicos e analíticos.

A avaliação da biodisponibilidade deve também efetuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos, como referido na alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º.

5.2.2. *Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana*

Para efeitos do presente anexo, entende-se por substâncias biológicas de origem humana quaisquer proteínas, células, tecidos e substâncias afins de origem humana que são utilizados in vitro ou ex vivo para avaliar as propriedades farmacocinéticas das substâncias medicamentosas.

A este respeito, devem ser fornecidos relatórios de estudos sobre a ligação às proteínas plasmáticas, de estudos sobre o metabolismo hepático e a interação de substâncias ativas e relatórios de estudos utilizando outros substâncias biológicas de origem humana.

5.2.3. *Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano*

a) Serão descritas as seguintes características farmacocinéticas:

— absorção (velocidade e grau),

— distribuição,

— metabolismo,

— excreção.

Devem ser descritas as características clinicamente significativas, nomeadamente as implicações dos dados cinéticos na posologia, especialmente nos doentes de risco, e as diferenças entre o homem e as espécies animais utilizadas nos estudos pré-clínicos.

Além dos estudos farmacocinéticos normalizados de amostras múltiplas, as análises de farmacocinética populacional com base em amostras dispersas feitas durante os estudos clínicos também podem servir para abordar as questões relativas à contribuição de fatores intrínsecos e extrínsecos para a variabilidade da relação entre a dose e a reação farmacocinética. Devem ser fornecidos relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em indivíduos saudáveis e em doentes, relatórios de estudos farmacocinéticos para

avaliar os efeitos de fatores intrínsecos e extrínsecos e relatórios de estudos farmacocinéticos na população.

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efetuados por forma a demonstrar eventuais modificações da ação farmacológica.

As interações farmacocinéticas entre a substância ativa e outros medicamentos ou substâncias devem ser investigadas.

5.2.4. *Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano*

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

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

— a justificação da dose e das condições de administração,

— se possível, o modo de ação.

Deve ser descrita a ação farmacodinâmica não relacionada com a eficácia.

A demonstração de efeitos farmacodinâmicos no homem, por si só, não basta para justificar conclusões relativas a um dado efeito terapêutico potencial.

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efetuados por forma a demonstrar eventuais modificações da ação farmacológica.

As interações farmacodinâmicas entre a substância ativa e outros medicamentos e substâncias devem ser investigadas.

5.2.5. *Relatórios de estudos de eficácia e segurança*

5.2.5.1. Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida

Os ensaios clínicos devem, em geral, assumir a forma de «ensaios clínicos controlados» se possível, aleatórios e, conforme adequado, em relação a um placebo e em relação a um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado; qualquer outra modalidade deve ser justificada. O tratamento atribuído ao grupo controlado varia consoante os casos e depende igualmente de questões deontológicas e do domínio terapêutico; assim, em certos casos, pode ser mais adequado comparar a eficácia de um medicamento novo com a de um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado e não com a de um placebo.

(1) Na medida do possível e em especial nos ensaios em que o efeito do medicamento não possa ser objetivamente medido, devem adotar-se medidas de prevenção de erros, como a aleatorização e os ensaios cegos.

(2) O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a utilizar, do número de doentes e dos motivos para sua inclusão (incluindo cálculos do valor estatístico de ensaio), do grau de significância a utilizar e uma descrição da unidade de calculo estatístico. Devem ser documentadas as medidas adotadas para evitar os erros, nomeadamente métodos de aleatorização. A inclusão de um grande número de indivíduos num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a ausência de um ensaio adequado.

Os dados relativos à segurança devem ser analisados à luz das normas orientadoras publicadas pela Comissão, dando particular atenção a acontecimentos resultantes de uma alteração da dose ou da necessidade de medicação concomitante, a acontecimentos adversos graves, a acontecimentos que tenham causado a exclusão do ensaio e a mortes. Os doentes ou grupos de doentes em risco acrescido devem ser identificados, e deve ser dada especial atenção a doentes potencialmente vulneráveis que possam estar presentes em número reduzido, por exemplo, crianças, grávidas, idosos frágeis, pessoas com deficiências evidentes de metabolismo ou de excreção, etc. Deve ser descrita a implicação da avaliação da segurança para as possíveis utilizações do medicamento.

5.2.5.2. Relatórios de estudos clínicos não controlados, relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo e outros relatórios de estudos clínicos

Devem ser fornecidos os relatórios acima referidos.

5.2.6. *Relatórios de experiência pós-comercialização*

Caso o medicamento esteja já autorizado em países terceiros, devem ser apresentadas informações relativamente às reações adversas do medicamento em questão, bem como, aos medicamentos com a(s) mesma(s) substância(s) ativa(s), indicando se possível a sua incidência.

5.2.7. *Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes*

Quando submetidos de acordo com a norma orientadora correspondente publicada pela Agência, os formulários de notificação de casos e os registos com os dados individuais dos doentes devem ser apresentados pela mesma ordem que os relatórios de estudos clínicos e indexados por estudo.

PARTE II

DOSSIERS E REQUISITOS ESPECÍFICOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alguns medicamentos apresentam características específicas tais, que todos os requisitos do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado, conforme o disposto na Parte I do presente anexo, devem ser adaptados. Para ter em conta estas situações especiais, os requerentes devem adaptar em conformidade a apresentação do dossier.

1. USO TERAPÊUTICO BEM ESTABELECIDO

Para medicamentos cuja(s) substância(s) ativa(s) tenha(m) um «uso terapêutico bem estabelecido», como referido na subalínea (ii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º, e apresenta(m) uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

O requerente deve apresentar os módulos 1, 2 e 3 de acordo com a Parte I do presente anexo.

Para os módulos 4 e 5, uma bibliografia científica detalhada abordará características não clínicas e clínicas.

Aplicam-se as seguintes regras específicas de forma a demonstrar o uso terapêutico bem estabelecido:

Os fatores a que há que atender a fim de estabelecer o uso terapêutico bem estabelecido dos componentes dos medicamentos são:

— o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada,

— os aspetos quantitativos da utilização da substância,

— o grau de interesse científico na utilização da substância (refletido na literatura científica publicada) e

— a coerência das avaliações científicas.

Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer o uso bem estabelecido de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento do uso bem estabelecido de um componente de um medicamento não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na Comunidade.

b) A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspetos da avaliação da eficácia e/ou da segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada. No que respeita às disposições relativas ao «uso terapêutico bem estabelecido», é particularmente necessário esclarecer que «a referência bibliográfica» a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento, se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança e/ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

d) As sínteses não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado análogo ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

e) A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar um ênfase especial a esta questão.

2. MEDICAMENTOS ESSENCIALMENTE SIMILARES

a) Os pedidos fundamentados na subalínea (i) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º (medicamentos essencialmente similares) devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da Parte I do presente anexo, desde que o requerente tenha obtido o consentimento do titular da autorização original de introdução no mercado para se referir ao conteúdo dos módulos 4 e 5.

b) Os pedidos fundamentados na subalínea (iii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º (medicamentos essencialmente similares, ou seja, genéricos) devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da Parte I do presente anexo e os dados que demonstrem biodisponibilidade e bioequivalência com o medicamento original desde que este não seja um medicamento biológico (ver ponto 4 da Parte II «Medicamentos biológicos similares»).

No que respeita a estes medicamentos, os resumos ou as sínteses não clínicos e clínicos focarão em particular os seguintes elementos:

— os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;

— um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) ativa(s), bem como nos lotes do produto acabado (e, quando aplicável, dos produtos de degradação que surgem durante o armazenamento), tal como proposta(s) para utilização no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas;

— uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados de acordo com a norma orientadora relativa ao «Estudo da biodisponibilidade e da bioequivalência»;

— uma atualização da literatura publicada referente à substância e à aplicação presente. Pode ser aceite a referência para este efeito a artigos publicados em revistas especializadas;

— todas as características evocadas no resumo das características do medicamento que não sejam conhecidas ou não se possam deduzir a partir das propriedades do medicamento e/ou do seu grupo terapêutico devem ser discutidas nos resumo ou nas sínteses não clínicos e clínicos e consubstanciadas por literatura publicada e/ou estudos suplementares;

— se aplicável, quando este evoque uma semelhança essencial, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar as provas da

equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada.

3. DADOS SUPLEMENTARES NECESSÁRIOS EM SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

Caso a substância ativa de um medicamento essencialmente similar contenha o mesmo grupo terapêutico que o medicamento autorizado original, associada a um sal/éster ou complexo/derivado diferente, deve ser demonstrado que não existe qualquer alteração na farmacocinética deste grupo, na farmacodinâmica e/ou na toxicidade que possa afetar o perfil de segurança/eficácia. Se não for esse o caso, esta associação será considerada como a nova substância ativa.

Se o medicamento se destinar a uma outra utilização, for apresentado com uma forma farmacêutica distinta ou se destinar a ser administrado por modos diferentes, em doses diferentes ou tenha uma posologia diferente, devem ser fornecidos os resultados de ensaios toxicológicos e farmacêuticos e/ou ensaios clínicos adequados.

4. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SIMILARES

As disposições da subalínea (iii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º podem não ser suficientes no caso dos medicamentos biológicos. Se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico.

Caso um medicamento biológico, tal como definido no ponto 3.2 da Parte I do presente anexo, que diga respeito a um medicamento original ao qual foi concedido uma autorização de introdução no mercado na Comunidade, seja objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado por um requerente independente depois de terminado o período de proteção de dados, deve ser aplicada a abordagem que se segue.

— A informação a fornecer não se deve limitar aos módulos 1, 2 e 3 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), acompanhada por dados de bioequivalência e de biodisponibilidade. Assim, o tipo e a quantidade de dados suplementares (ou seja, dados toxicológicos e outros dados não clínicos e clínicos apropriados) serão determinados caso a caso.

— Devido à diversidade dos medicamentos biológicos, a necessidade de estudos identificados previstos nos módulos 4 e 5 será decidida pela autoridade competente, atendendo às características específicas de cada medicamento individualmente.

Os princípios gerais a aplicar são abordados nas normas orientadoras publicadas pela Agência, tendo em conta as características do medicamento biológico em questão. Caso o medicamento originalmente autorizado tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento que se evoca como similar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

5. ASSOCIAÇÃO FIXA DE MEDICAMENTOS

Os pedidos fundamentados na alínea b) do n.º 1 do artigo 10.º dizem respeito a novos medicamentos composto de, pelo menos, duas substâncias ativas que não tenham sido anteriormente autorizados como associação fixa.

Para estes pedidos, deve ser fornecido um dossier completo (módulos 1 a 5) para a associação fixa. Se aplicável, devem ser fornecidas as informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes adventícios.

6. DOCUMENTAÇÃO PARA PEDIDOS EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Quando, como disposto no artigo 22.º, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização, em virtude de:

— o medicamento em questão estar indicado em situações tão raras que se não pode esperar que o requerente forneça dados completos, ou

— não ser possível apresentar informações completas no atual estado dos conhecimentos científicos, ou

— a recolha de tal informação não se coadunar com os princípios geralmente aceites de deontologia médica,

poderá ser concedida uma autorização de introdução no mercado caso se verifiquem determinadas condições específicas.

Essas condições podem incluir o seguinte:

— o requerente deve proceder, no prazo especificado pelas autoridades competentes, a um programa de estudos bem determinado, cujos resultados irão estar na base de uma reavaliação da relação benefício-risco,

— o medicamento em questão deve ser de receita obrigatória e só pode ser administrado em certos casos sob controlo médico estrito, possivelmente num hospital ou, no que respeita a um medicamento radiofarmacêutico, por uma pessoa autorizada,

— o folheto informativo e quaisquer outras informações médicas chamarão a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem ainda inadequadas em certos aspetos específicos.

7. PEDIDOS MISTOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os dossiers de pedidos de autorização de introdução no mercado em que os módulos 4 e/ou 5 consistem de uma associação de relatórios de estudos limitados não clínicos e/ou clínicos realizados pelo requerente e de referências bibliográficas. Todos os outros módulos devem estar em conformidade com a estrutura descrita na Parte I do presente anexo. A autoridade competente aceitará caso a caso o formato proposto que o requerente apresentar.

PARTE III

MEDICAMENTOS ESPECIAIS

A presente parte estabelece os requisitos específicos relacionados com a natureza de determinados medicamentos.

1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1.1. **Medicamentos derivados do plasma**

No que respeita a medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos e em derrogação das disposições do módulo 3, o dossier mencionado em «Informações relacionadas com os substâncias de base e as matérias-primas», indicando os requisitos relativos aos substâncias de base feitos de sangue/plasma humanos, pode ser substituído por um dossier principal do plasma certificado de acordo com a presente parte.

a) Princípios

Para efeitos do presente anexo:

— O dossier matéria-prima do plasmática constitui uma documentação individual, separada do dossier de pedido de introdução no mercado, que fornece todas as informações relevantes e detalhadas sobre as características do plasma humano integral utilizado como substância de base e/ou matéria-prima para o fabrico das subfrações ou frações intermediárias, dos componentes do excipiente e das substância(s) ativa(s) que fazem parte dos medicamentos ou dispositivos médicos referidos na Diretiva 2000/70/CE do

Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de novembro de 2000, que altera a Diretiva 93/42/CEE do Conselho em relação aos dispositivos que integram derivados estáveis do sangue ou do plasma humanos([13]).

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

— O dossier da matéria-prima do plasmática deve ser apresentado à Agência ou à autoridade competente pelo requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado. Caso o requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado não seja o titular do dossier da matéria-prima plasmática, este dossier será posto à disposição do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado para que seja apresentado à autoridade competente. Em qualquer caso, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado será responsável pelo medicamento.

— A autoridade competente que está a avaliar a autorização de introdução no mercado esperará que a Agência emita o certificado antes de tomar uma decisão quanto ao pedido.

— Todos os dossiers de autorização de introdução no mercado relativos a um componente derivado do plasma humano devem referir-se ao dossier da matéria-prima plasmática que corresponde ao plasma utilizado como substância de base/matéria-prima.

b) Conteúdo

De acordo com o disposto no artigo 109.º, com a última redação que lhe foi dada pela Diretiva 2002/98/CE, que se refere aos requisitos respeitantes aos dadores e à análise das dádivas, o dossier da matéria-prima plasmática deve incluir informações sobre o plasma utilizado como substância de base/matéria-prima, nomeadamente:

(1) Origem do plasma

(i) informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efetua a colheita de sangue/plasma, incluindo em matéria de inspeção e de aprovação, e dados epidemiológicos sobre infeções transmissíveis através do sangue.

[13] JO L 313 de 13.12.2000, p. 22.

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

(iii) critérios de seleção/inspeção para os dadores de sangue/plasma.

(iv) sistema criado para permitir seguir o percurso de cada dádiva, desde o estabelecimento de colheita do sangue/plasma até ao produto final e vice versa.

(2) Qualidade e segurança do plasma

(i) conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia.

(ii) análise das dádivas e mistura das frações de sangue/plasma para deteção de agentes infecciosos, incluindo informações sobre métodos de análise e, no caso dos agregados de plasma, dados de validação para os testes utilizados.

(iii) características técnicas dos sacos para a colheita de sangue e plasma, incluindo informações sobre as soluções anticoagulantes utilizadas.

(iv) condições de armazenamento e transporte do plasma.

(v) procedimentos de elaboração de inventários e/ou eventual período de quarentena.

(vi) caracterização da mistura de frações do plasma.

(3) sistema criado entre, por um lado, o fabricante do medicamento derivado do plasma e/ou o operador responsável pelo fracionamento/tratamento do plasma e, por outro, os centros ou estabelecimentos de colheita e análise do sangue/plasma, para definir as respetivas condições de interação e as especificações acordadas.

Adicionalmente, o dossier da matéria-prima plasmática deve fornecer uma lista dos medicamentos aos quais se aplica, quer esses medicamentos tenham já obtido uma autorização de introdução no mercado, quer estejam em vias de a obter, incluindo os medicamentos referidos no artigo 2.º da diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas

dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

c) Avaliação e certificação

— No caso de medicamentos ainda não autorizados, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar à autoridade competente um dossier completo, que será acompanhado por um dossier da matéria-prima plasmática separado, se ainda não existir um.

— O dossier da matéria-prima plasmática é objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o dossier da matéria-prima do plasmática, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado emitido será aplicável em toda a Comunidade.

— O dossier da matéria-prima plasmática será atualizado e sujeito a nova certificação anualmente.

— Quaisquer alterações introduzidas posteriormente aos termos do dossier da matéria-prima plasmática devem seguir o procedimento de avaliação previsto no Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão([14]), relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos([15]). 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

14 JO L 55 de 11.3.1995, p. 15.
15 JO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

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) ativa(s)», aplicam-se os seguintes requisitos quando se utiliza um sistema de dossier da matéria-prima do antigénio da vacina.

O dossier do pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina, exceto a vacina contra a gripe, deverá incluir um dossier da matéria-prima do antigénio da vacina para cada antigénio que seja uma substância ativa dessa vacina.

a) Princípios

Para efeitos do presente anexo:

— O dossier da matéria-prima do antigénio da vacina é um documento individual que faz parte do dossier do pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes de natureza biológica, farmacêutica e química relativas a cada uma das substâncias ativas que fazem parte do medicamento. O documento individual pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e/ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado.

— A vacina pode conter um ou vários antigénios diferentes. Existe o mesmo número de substâncias ativas que de antigénios numa vacina.

— Uma vacina combinada contém pelo menos dois antigénios diferentes com vista a prevenir uma única ou várias doenças infecciosas.

— Uma vacina monovalente é uma vacina que contém um antigénio com vista a prevenir uma única doença contagiosa.

b) Conteúdo

O dossier da matéria-prima do antigénio da vacina deverá conter as seguintes informações extraídas da parte correspondente (substância ativa) do módulo 3 «Dados sobre a qualidade», conforme esboçado na Parte I do presente anexo:

Substância ativa

1. Informações gerais, incluindo a conformidade com a(s) monografia(s) pertinente(s) da Farmacopeia Europeia.

2. Informações sobre o fabrico da substância ativa: este título deve abranger o processo de fabrico, as informações sobre o as substâncias de base e as matérias-primas, as medidas específicas de avaliação da segurança em matéria de EET e de agentes adventícios, bem como as instalações e o equipamento.

3. Caracterização da substância ativa

4. Controlo da qualidade da substância ativa

5. Substâncias e preparações de referência

6. Recipiente e sistema de fecho da substância ativa

7. Estabilidade da substância ativa.

c) Avaliação e certificação

— No caso de vacinas novas, que contenham um novo antigénio da vacina, o requerente apresentará a uma autoridade competente um dossier completo de pedido de autorização de introdução no mercado, incluindo todos os dossiers da matéria-prima do antigénio da vacina correspondentes a cada antigénio individual que faça parte da nova vacina quando não exista já um ficheiro principal para o antigénio da vacina individual. A Agência deverá proceder à avaliação científica e técnica de cada dossier da matéria-prima do antigénio da vacina. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o dossier da matéria-prima do antigénio da vacina, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado será aplicável em toda a Comunidade.

— O disposto no primeiro travessão também se aplica a cada vacina que consista numa nova combinação de antigénios, independentemente de um ou mais desses antigénios fazerem ou não parte de vacinas já autorizadas na Comunidade.

— Quaisquer alterações do conteúdo de um dossier da matéria-prima do antigénio da vacina para uma vacina autorizada na Comunidade serão objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência de acordo com o procedimento previsto no Regulamento (CE) n.º 1085/2003 da Comissão. No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o dossier da matéria-prima

do antigénio da vacina. O certificado emitido será aplicável em toda a Comunidade.

— Em derrogação do disposto nos primeiro, segundo e terceiro travessões da presente alínea (avaliação e certificação), caso um dossier da matéria-prima do antigénio da vacina corresponda apenas a uma vacina que é objeto de uma autorização de introdução no mercado que não tenha sido/não será concedida em conformidade com um procedimento comunitário e, desde que a vacina autorizada inclua antigénios que não tenham sido avaliados através de um procedimento comunitário, a avaliação científica e técnica do referido dossier da matéria-prima e das suas alterações posteriores será realizada pela autoridade nacional competente que concedeu a autorização de introdução no mercado.

— Numa segunda fase, no seguimento das disposições dos primeiro, segundo, terceiro e quarto travessões, a autoridade competente que concederá ou concedeu a autorização de introdução no mercado terá em conta a certificação, a nova certificação ou a alteração da matéria-prima do antigénio da vacina relativas ao(s) medicamento(s) em causa.

2. MEDICAMENTOS E PRECURSORES RADIOFARMACÊUTICOS

2.1. **Medicamentos radiofarmacêuticos**

Para efeitos do presente capítulo, os pedidos fundamentados no n.º 2 do artigo 6.º e no artigo 9.º requerem um dossier completo no qual os seguintes pormenores serão incluídos:

Módulo 3

a) No que respeita aos kits radiofarmacêuticos, que devem ser marcados após serem fornecidos pelo fabricante, considera-se substância ativa o componente da formulação destinado a transportar ou ligar o radionuclídeo. A descrição do método de fabrico dos kits radiofarmacêuticos incluirá os pormenores sobre o fabrico do kit e sobre o tratamento final recomendado para produzir o medicamento radiofarmacêutico. As especificações necessárias do radionuclídeo devem ser descritas em conformidade com a monografia geral ou as monografia específicas da Farmacopeia Europeia, conforme o caso. Devem ser igualmente especificados quaisquer compostos essenciais para a marcação. A estrutura do composto marcado também será descrita.

Relativamente aos radionuclídeos, serão discutidas as reações nucleares envolvidas.

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

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

c) Os produtos de partida incluem os materiais alvo de irradiação.

d) Devem ser especificadas a pureza química/radioquímica e a sua relação com a biodistribuição.

e) Devem ser descritas a pureza radionuclídica e radioquímica, bem como a atividade específica.

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

g) O requisito nos termos do qual se deve exprimir o teor das substâncias ativas em termos da massa das frações ativas só se aplica aos kits radiofarmacêuticos. No que respeita aos radionuclídeos, a radioatividade deve ser expressa em becquerel numa dada data e, se necessário, numa dada hora, com referência ao fuso horário. Deve especificar-se o tipo de radiação.

h) No que respeita aos kits, as especificações do produto acabado devem incluir testes do comportamento dos produtos após marcação. Devem existir controlos adequados de pureza radioquímica e radionuclídica do composto marcado. Todos os materiais essenciais para a marcação devem ser identificados e doseados.

i) Devem ser prestadas informações sobre a estabilidade dos geradores de radionuclídeos, dos kits de radionuclídeos e dos produtos marcados. Deve ser documentada a estabilidade dos medicamentos radiofarmacêuticos em frascos multidoses durante a sua utilização.

Módulo 4

Reconhece-se poder existir toxicidade em relação à dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de medicamentos radiofarmacêuticos; no âmbito da terapêutica, trata-se da indicação pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos radiofarmacêuticos deve, por conseguinte, atender a requisitos relativos aos medicamentos e a questões de dosimetria de radiações. Deve documentar-se a

exposição dos órgãos/tecidos às radiações. As estimativas da dose de radiação absorvida devem ser calculadas em conformidade com um sistema definido e internacionalmente reconhecido para um determinado modo de administração.

Módulo 5

Os resultados dos ensaios clínicos devem ser fornecidos, quando aplicável, exceto se a omissão for justificada nas sínteses clínicas.

2.2. **Precursores radiofarmacêuticos para efeitos de marcação**

No caso de um precursor radiofarmacêutico destinado só para efeitos de marcação, o objetivo principal será apresentar informações que abordem as possíveis consequências de uma eficácia deficiente em termos da marcação ou da dissociação in vivo da substância conjugada marcada, ou seja, questões relacionadas com os efeitos produzidos no paciente pelo radionuclídeo em liberdade. É igualmente necessário apresentar informações relevantes relacionadas com os riscos profissionais, ou seja, a exposição do pessoal hospitalar e a exposição do ambiente às radiações.

Em particular, devem ser fornecidas as seguintes informações quando aplicável:

Módulo 3

As disposições do módulo 3 serão aplicáveis ao registo dos precursores radiofarmacêuticos, como dito atrás [alíneas a) a i)], onde aplicável.

Módulo 4

No que respeita à toxicidade por dose única e por dose repetida, serão apresentados os resultados de estudos efetuados em conformidade com as disposições em matéria de boas práticas de laboratório estabelecidas nas Diretivas 87/18/CEE e 88/320/CEE, exceto se justificada a omissão desses mesmos resultados.

Os estudos de mutagenicidade sobre o radionuclídeo não são considerados úteis neste caso específico.

Devem ser apresentadas informações relacionadas com a toxicidade e a disposição química do nuclídeo a «frio».

Módulo 5

As informações clínicas obtidas a partir de estudos clínicos utilizando o próprio precursor não são consideradas pertinentes no caso específico de um precursor radiofarmacêutico destinado apenas para efeitos de radiomarcação.

No entanto, devem ser apresentadas informações demonstrando a utilidade clínica do precursor radiofarmacêutico quando ligado às moléculas de transporte pertinentes.

3. MEDICAMENTOS HOMEOPÁTICOS

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação dos módulos 3 e 4 aos medicamentos homeopáticos, conforme definidos no n.º 5 do artigo 1.º

Módulo 3

As disposições do módulo 3 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o artigo 15.º, no registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 14.º, bem como aos documentos para a autorização de outros medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 16.º, com as seguintes alterações.

a) Terminologia

A denominação latina da matéria-prima homeopática descrita no dossier do pedido de autorização de introdução no mercado deve estar em conformidade com a denominação latina constante da Farmacopeia Europeia ou, em sua ausência, de uma farmacopeia oficial de um Estado-Membro. Onde pertinente, será(ão) indicada(s) a(s) denominações tradicional(ais) usada(s) em cada Estado-Membro.

b) Controlo dos materiais de base

Os elementos e documentos relativos aos materiais de base que acompanham o pedido, ou seja, todos os materiais utilizados, incluindo matérias-primas e intermediários até à diluição final a incorporar no medicamento acabado, devem ser suplementados por dados adicionais sobre a matéria-prima homeopática.

Os requisitos gerais de qualidade aplicam-se a todos os materiais de base e matérias-primas, bem como às fases intermediárias do processo de fabrico até à diluição final a incorporar no medicamento acabado. Se possível, realizar-se-á um doseamento se estiverem presentes componentes tóxicos e se a qualidade não puder ser controlada na diluição final a incorporar devido

ao elevado grau de diluição. Cada fase do processo de fabrico, desde os materiais de base até à diluição final a incorporar no medicamento acabado, deve ser descrita integralmente.

Caso estejam envolvidas diluições, as fases de diluição devem decorrer de acordo com os métodos de fabrico homeopáticos estabelecidos na monografia correspondente da Farmacopeia Europeia ou, quando dela não constem, numa farmacopeia oficial de um Estado-Membro.

c) Testes de controlo do medicamento acabado

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

Devem ser efetuados a identificação e o doseamento de todos os componentes relevantes em termos toxicológicos. Se se puder justificar o facto de não ser possível identificar e/ou dosear todos os componentes relevantes em termos toxicológicos, devido, por exemplo, à sua diluição no medicamento acabado, a qualidade será demonstrada por uma validação completa do processo de fabrico e de diluição.

d) Testes de estabilidade

A estabilidade do medicamento acabado deve ser demonstrada. Os dados de estabilidade das matérias-primas homeopáticas são geralmente passíveis de transferência para as diluições/triturações obtidas a partir delas. Se não for possível a identificação ou o doseamento da substância ativa devido ao grau de diluição, há que considerar os dados de estabilidade da apresentação farmacêutica.

Módulo 4

As disposições do módulo 4 aplicam-se ao registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 14.º com as seguintes especificações.

Qualquer informação inexistente deve ser justificada, ou seja, deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

4. MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS

Os pedidos relativos a medicamentos à base de plantas requerem um dossier completo no qual os seguintes pormenores serão incluídos.

Módulo 3

As disposições do módulo 3, incluindo a conformidade com a(s) monografia(s) da Farmacopeia Europeia, aplicam-se à autorização de medicamentos à base de plantas. Deve ser tido em conta o estado dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido é apresentado.

Devem ser considerados os seguintes aspetos relativos aos medicamentos à base de plantas:

(1) Substâncias e preparações à base de plantas

Para efeitos do presente anexo, a expressão «substâncias e preparações à base de plantas» (herbal substances and preparations) será considerada equivalente à expressão «herbal drugs and herbal drug preparations», como constante da Farmacopeia Europeia.

No que respeita à nomenclatura da substância à base de plantas, serão indicados o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor) e o quimiotipo (se aplicável), as partes das plantas, a definição da substância à base de plantas, os outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeias) e o código de laboratório.

No que respeita à nomenclatura da preparação à base de plantas, serão indicados o nome científico binomial da planta (género, espécie, variedade e autor) e o quimiotipo (se aplicável), as partes das plantas, a definição da preparação à base de plantas, a relação da substância à base de plantas com a preparação, o(s) solvente(s) de extração, os outros nomes (sinónimos mencionados noutras farmacopeias) e o código de laboratório.

Para documentar a secção sobre a estrutura da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantes, conforme aplicável, serão indicados a forma física, a descrição dos componentes com atividade terapêutica conhecida ou dos marcadores (fórmula molecular, massa molecular relativa, fórmula estrutural, incluindo a esteroquímica relativa e absoluta), bem como outros componentes.

Para documentar a secção sobre o fabricante da substância à base de plantas, serão indicados, onde apropriado, o nome, o endereço e a responsabilidade de

cada fornecedor, incluindo dos adjudicatários, e cada local ou instalação propostos envolvidos na produção/colheita e ensaios da substância.

Para documentar a secção sobre o fabricante da preparação à base de plantas, serão indicados, onde apropriado, o nome, o endereço e a responsabilidade de cada fornecedor, incluindo dos adjudicatários, e cada local ou instalação propostos envolvidos na produção/colheita e ensaios da preparação.

No que respeita à descrição do processo de fabrico e do processo de controlo da substância à base de plantas, serão prestadas informações para descrever adequadamente a produção e a colheita de plantas, incluindo a origem geográfica da planta medicinal e as respetivas condições de cultivo, colheita, secagem e armazenamento.

No que respeita à descrição do processo de fabrico e do processo de controlo da preparação à base de plantas, serão prestadas informações para descrever adequadamente o processo de fabrico da preparação, incluindo uma descrição do tratamento, dos solventes e reagentes, das fases de purificação e da normalização.

No que respeita ao desenvolvimento do processo de fabrico, deve ser fornecido um resumo sucinto que descreva o desenvolvimento da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, tendo em consideração o modo de administração e a utilização propostos. Quando apropriado, devem ser discutidos os resultados que comparem o composição fitoquímica da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, utilizadas nos dados bibliográficos de apoio e a(s) substância(s) e a(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, contida(s) na(s) substância(s) ativa(s) objeto do pedido.

No que respeita à elucidação da estrutura e de outras características da substância à base de plantas, serão prestadas informações sobre a caracterização botânica, macroscópica, microscópica e fitoquímica, bem como sobre a atividade biológica, se necessário.

No que respeita à elucidação da estrutura e de outras características da preparação à base de plantas, serão prestadas informações sobre a caracterização fitoquímica e físico-química, bem como sobre a atividade biológica, se necessário.

Serão fornecidas as especificações relativamente à(s) substância(s) e à(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

Serão indicados os procedimentos analíticos utilizados para testar a(s) substância(s) e a(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

No que respeita à validação dos procedimentos analíticos, serão fornecidas informações sobre a validação analítica, incluindo os dados experimentais relativos aos procedimentos analíticos utilizados para testar a(s) substância(s) e a(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

No que respeita à análise dos lotes, será fornecida uma descrição dos lotes e os resultados das análises dos lotes da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável, incluindo os das substâncias farmacopeicas.

Será fornecida uma justificação para as especificações da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

Serão prestadas informações sobre os padrões e materiais de referência utilizados para os ensaios da(s) substância(s) e da(s) preparação(ões) à base de plantas, conforme aplicável.

Quando a substância ou preparação à base de plantas for objeto de uma monografia, o requerente pode pedir um certificado de conformidade concedido pela Direção Europeia de Qualidade dos Medicamentos.

(2) Medicamentos à base de plantas

No que respeita ao desenvolvimento da formulação, deve ser fornecido um resumo sucinto que descreva o desenvolvimento do medicamento à base de plantas, tendo em consideração o modo de administração e a utilização propostos. Quando apropriado, devem ser discutidos os resultados que comparem o composição fitoquímica do produto utilizado nos dados bibliográficos de apoio e o medicamento à base de plantas objeto do pedido.

5. MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

— No caso de um medicamento órfão determinado em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 141/2000, podem ser aplicadas as disposições gerais do ponto 6 da Parte II (circunstâncias excecionais). O requerente deve justificar nos resumos não clínicos e clínicos as razões por que não é possível apresentar informações completas e dará uma justificação do equilíbrio risco-benefício do medicamento órfão em causa.

— Quando um requerente de uma autorização de introdução no mercado para um medicamento órfão evocar as disposições da subalínea (ii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º e do ponto 1 da Parte II do presente anexo (finalidade terapêutica já explorada), a utilização sistemática e documentada da substância em causa pode dizer respeito - como forma de derrogação - à

utilização dessa substância de acordo com as disposições do artigo 5.º da presente diretiva.

PARTE IV

MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANÇADA

1. INTRODUÇÃO

Os pedidos de autorização de introdução no mercado relativos a medicamentos de terapia avançada, tal como definidos na alínea a) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, devem respeitar os requisitos de apresentação (módulos 1, 2, 3, 4 e 5) descritos na parte I do presente anexo.

São aplicáveis os requisitos técnicos dos módulos 3, 4 e 5 relativos aos medicamentos biológicos descritos na parte I do presente anexo. Os requisitos específicos relativos a medicamentos de terapia avançada descritos nos pontos 3, 4 e 5 da presente parte explicam de que modo os requisitos constantes da parte I se aplicam aos medicamentos de terapia avançada. Estabeleceram-se ainda requisitos suplementares nos casos em que tal se afigurou adequado, tendo em conta as características específicas dos medicamentos de terapia avançada.

Atendendo à natureza específica dos medicamentos de terapia avançada, pode recorrer-se a uma abordagem em função dos riscos para determinar o volume de dados sobre a qualidade, de dados não clínicos e dados clínicos a incluir no pedido de autorização de introdução no mercado, em conformidade com as normas científicas em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos previstas no ponto 4 da «Introdução e princípios gerais».

A análise do risco pode abranger todo o processo de desenvolvimento. Entre os fatores de risco que podem ser tomados em consideração incluem-se os seguintes: a origem das células (autóloga, alogénica ou xenogénica), a capacidade de proliferação e/ou diferenciação e de iniciar uma resposta imunológica, o nível de manipulação celular, a combinação de células com moléculas bioativas ou materiais estruturais, a natureza dos medicamentos de terapia genética, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microrganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade e o modo de administração ou utilização.

Os dados não clínicos e clínicos pertinentes disponíveis ou a experiência com outros medicamentos de terapia avançada conexos poderão também ser tidos em conta na análise do risco.

Quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo devem ser cientificamente fundamentados no módulo 2 do dossier de pedido de autorização. Caso se

realize a análise do risco acima referida, esta deverá ser incluída e descrita no módulo 2. Neste caso, a metodologia adotada, a natureza dos riscos identificados e as implicações que a abordagem em função dos riscos terá para o programa de desenvolvimento e avaliação serão debatidos, devendo indicar-se quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo decorrentes da análise do risco.

2. DEFINIÇÕES

Para efeitos do presente anexo, para além das definições constantes do Regulamento (CE) n.º 1394/2007, são aplicáveis as definições estabelecidas nos pontos 2.1 e 2.2.

2.1. **Medicamento de terapia genética**

Entende-se por medicamento de terapia genética um medicamento biológico com as seguintes características:

a) contém uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética;

b) os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contêm, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

Nos medicamentos de terapia genética não se incluem as vacinas contra doenças infecciosas.

2.2. **Medicamentos de terapia com células somáticas**

Entende-se por medicamento de terapia com células somáticas um medicamento biológico com as seguintes características:

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

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

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

3. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 3

3.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

Deve apresentar-se uma descrição do sistema de rastreabilidade que o titular da autorização de introdução no mercado deve criar e manter para assegurar a rastreabilidade do medicamento em causa e dos respetivos materiais de base e matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos que possa conter, ao longo do seu percurso desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao hospital, à instituição ou ao consultório particular onde o medicamento é utilizado.

O sistema de rastreabilidade deve caracterizar-se pela complementaridade e pela compatibilidade com os requisitos estabelecidos na Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho([16]), no que respeita às células e aos tecidos de origem humana com exceção de células sanguíneas, e na Diretiva 2002/98/CE, no que respeita às células sanguíneas humanas.

3.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**

3.2.1. *Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base*

3.2.1.1. Medicamento de terapia genética que contém uma sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou organismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s)

O medicamento acabado consiste numa ou mais sequências do ácido nucleico ou microrganismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s) formulados no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista. O medicamento acabado pode ser combinado com um dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo.

A substância ativa consiste numa sequência ou sequências do ácido nucleico recombinante ou microrganismo(s) ou vírus geneticamente modificado(s).

[16] JO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.2. Medicamento de terapia genética que contém células geneticamente modificadas

O medicamento acabado consiste em células geneticamente modificadas formuladas no recipiente primário final para a utilização médica prevista. O medicamento acabado pode ser combinado com um dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo.

A substância ativa consiste em células geneticamente modificadas por um dos produtos descritos no ponto 3.2.1.1 anterior.

3.2.1.3. No que diz respeito aos produtos que consistem em vírus ou vetores virais, os materiais de base são os componentes a partir dos quais se obtém o vetor viral, ou seja, o inóculo de referência do vetor viral ou os plasmídeos utilizados para transfetar as células de encapsidação e o banco de células de referência da linha de células de encapsidação.

3.2.1.4. No que diz respeito aos medicamentos que consistem em plasmídeos, vetores não virais e microrganismos modificados geneticamente que não sejam vírus ou vetores virais, os materiais de base são os componentes utilizados para obter a célula produtora, ou seja, o plasmídeo, a bactéria hospedeira e o banco de células de referência de células microbianas recombinantes.

3.2.1.5. No que diz respeito a células geneticamente modificadas, os materiais de base são os componentes utilizados para obter as células geneticamente modificadas, ou seja, os materiais de base necessários para produzir o vetor, o vetor e as células de origem humana ou animal. Os princípios de boas práticas de fabrico são aplicáveis a partir do sistema de banco existente utilizado para produzir o vetor.

3.2.2. *Requisitos específicos*

Para além dos requisitos previstos nos pontos 3.2.1 e 3.2.2 da parte I do presente anexo, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) Deve ser fornecida informação sobre todos os materiais de base utilizados no fabrico da substância ativa, incluindo os produtos necessários para a modificação genética de células de origem humana ou animal e, se for caso disso, a cultura e a preservação posteriores das células geneticamente modificadas, tendo em conta a eventual inexistência de fases de purificação.

b) No que diz respeito aos medicamentos que contêm um microrganismo ou um vírus, devem ser fornecidos dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, dependência do ciclo celular do microrganismo ou vírus, patogenicidade e características da estirpe parental.

c) As impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento devem ser descritas nas partes correspondentes do processo, em especial, a presença de contaminantes virais capazes de replicação se o vetor é concebido para ser incapaz de replicação.

d) No que diz respeito aos plasmídeos, a quantificação das diferentes formas de plasmídeos realiza-se ao longo do prazo de validade do medicamento.

e) No que diz respeito às células geneticamente modificadas, devem ser testadas as características das células antes e depois da modificação genética, bem como antes e depois de quaisquer processos posteriores de congelação/armazenagem.

Para além dos requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética, aplicam-se ainda às células geneticamente modificadas os requisitos de qualidade relativos aos medicamentos de terapia com células somáticas e aos produtos da engenharia de tecidos (ver o ponto 3.3).

3.3. Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos

3.3.1. *Introdução: produto acabado, substância ativa e materiais de base*

O medicamento acabado consiste na substância ativa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista e na sua combinação final no caso dos medicamentos combinados de terapia avançada.

A substância ativa é composta dos tecidos e/ou células de engenharia.

São consideradas materiais de base outras substâncias (por exemplo, suportes, matrizes, dispositivos, biomateriais, biomoléculas e/ou outros componentes) que sejam combinadas com células manipuladas e façam parte integrante destas últimas, mesmo se não tiverem origem biológica.

São considerados matérias-primas os materiais utilizados no fabrico da substância ativa (por exemplo, meios de cultura e fatores de crescimento) que não se destinam a fazer parte integrante da mesma.

3.3.2. *Requisitos específicos*

Para além dos requisitos previstos nos pontos 3.2.1 e 3.2.2 da parte I do presente anexo, são aplicáveis os seguintes requisitos:

3.3.2.1. Materiais de base:

a) Deve fornecer-se informação resumida sobre a dádiva, a colheita e a análise dos tecidos e células de origem humana utilizados como materiais de base realizadas em conformidade com a Diretiva 2004/23/CE. A utilização de tecidos ou células de origem humana doentes (por exemplo, tecido cancerígeno) enquanto materiais de base deve ser fundamentada.

b) Caso se proceda à agregação de populações de células alogénicas, devem descrever-se as estratégias de agregação e as medidas tomadas para garantir a rastreabilidade.

c) A possível variabilidade introduzida pelos tecidos ou células de origem humana ou animal deve ser abordada no contexto de validação do processo de fabrico, caracterização da substância ativa e do medicamento acabado, desenvolvimento de ensaios, definição de especificações e estabilidade.

d) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células xenogénicas, deve fornecer-se informação sobre a origem dos animais (por exemplo, proveniência geográfica, prática pecuária, idade), os critérios específicos de aceitabilidade, as medidas para prevenir e controlar infeções nos animais de origem/dadores, os testes de deteção de agentes infecciosos nos animais, incluindo microrganismos e vírus transmitidos verticalmente, e dados que demonstrem a conformidade das instalações para animais.

e) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células derivadas de animais geneticamente modificados, devem descrever-se as características específicas das células atinentes à modificação genética. Deve incluir-se uma descrição pormenorizada do método de criação e da caracterização do animal transgénico.

f) No que diz respeito à modificação genética das células, são aplicáveis os requisitos técnicos constantes do ponto 3.2.

g) Deve descrever-se e fundamentar-se o regime de análise de quaisquer outras substâncias (suportes, matrizes, dispositivos, biomateriais, biomoléculas ou outros componentes) que sejam combinadas com células de engenharia e delas façam parte integrante.

h) No que diz respeito aos suportes, matrizes e dispositivos abrangidos pela definição de dispositivo médico ou de dispositivo médico implantável ativo, deve apresentar-se a informação exigida no ponto 3.4 para efeitos da avaliação do medicamento combinado de terapia avançada.

3.3.2.2. Processo de fabrico

a) O processo de fabrico deve ser validado para garantir a homogeneidade dos lotes e do processo, a integridade funcional das células desde o fabrico e o transporte até ao momento de aplicação ou administração e um estado de diferenciação adequado.

b) Caso a cultura das células se efetue diretamente no interior ou numa matriz, num suporte ou dispositivo, deve fornecer-se informação sobre a validação do processo de cultura celular no que respeita ao crescimento celular, à função e à integridade da combinação.

3.3.2.3. Caracterização e estratégia de controlo

a) Deve apresentar-se informação pertinente relativa à caracterização da população celular ou da mistura de células em termos de identidade, pureza (por exemplo, agentes adventícios microbianos e contaminantes celulares), viabilidade, potência, cariologia, tumorigenicidade e adequação à utilização médica prevista. A estabilidade genética das células deve ser demonstrada.

b) Deve apresentar-se informação qualitativa e, sempre que possível, quantitativa, sobre as impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento, bem como sobre qualquer outro material que possa introduzir produtos de degradação durante o fabrico. O grau de determinação das impurezas deve ser fundamentado.

c) Caso determinados testes de libertação não possam ser executados na substância ativa ou no produto acabado, mas apenas em produtos intermédios fundamentais e/ou como ensaios no decurso do processo, tal deve ser devidamente fundamentado.

d) Sempre que as moléculas biologicamente ativas (por exemplo, fatores de crescimento, citocinas) constituírem um componente do medicamento baseado em células, deve caracterizar-se o seu impacto e a interação com outros componentes da substância ativa.

e) Sempre que uma estrutura tridimensional faz parte da função prevista, o estado de diferenciação, a organização estrutural e funcional das células e, se for caso disso, a matriz extracelular produzida devem constar da caracterização destes medicamentos baseados em células. Se necessário, a caracterização físico-química será complementada por investigações não clínicas.

3.3.2.4. Excipientes

No que diz respeito ao(s) excipiente(s) utilizado(s) nos medicamentos baseados em células ou tecidos (por exemplo, os componentes do meio de transporte), são aplicáveis os requisitos relativos a excipientes novos estabelecidos na parte I do presente anexo, salvo se existirem dados sobre as interações entre as células ou os tecidos e os excipientes.

3.3.2.5. Estudos sobre o desenvolvimento

A descrição do programa de desenvolvimento deve incidir na escolha de materiais e processos. Deve analisar-se, em especial, a integridade da população celular na formulação final.

3.3.2.6. Materiais de referência

Deve documentar-se e caracterizar-se a norma de referência que seja pertinente e especificamente aplicável à substância ativa e/ou medicamento acabado.

3.4. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos

3.4.1. *Medicamento de terapia avançada que contém dispositivos, em conformidade com o artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007*

Deve apresentar-se uma descrição das características físicas e do desempenho do produto e uma descrição dos métodos de conceção do produto.

Deve descrever-se a interação e a compatibilidade entre genes, células e/ou tecidos e os componentes estruturais.

3.4.2. *Medicamentos combinados de terapia avançada, na aceção da alínea d) do n.º 1 do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007*

São aplicáveis, no que diz respeito à estrutura celular ou tecidular dos medicamentos combinados de terapia avançada, os requisitos específicos relativos aos medicamentos de terapia com células somáticas e aos produtos da engenharia de tecidos estabelecidos no ponto 3.3 e, no que respeita às células geneticamente modificadas, os requisitos específicos relativos aos medicamentos de terapia genética estabelecidos no ponto 3.2.

O dispositivo médico ou o dispositivo médico implantável ativo podem fazer parte integrante da substância ativa. O dispositivo médico ou o dispositivo médico implantável ativo são considerados parte integrante do medicamento final nos casos em que são combinados com as células no momento do fabrico, da aplicação ou administração dos produtos finais.

Deve apresentar-se informação relativa ao dispositivo médico ou dispositivo médico implantável ativo (que é parte integrante da substância ativa ou do medicamento acabado) que seja pertinente para a avaliação do medicamento combinado de terapia avançada. Esta informação deve incluir:

a) Informação sobre a escolha do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável ativo e a função a que se destina, bem como uma demonstração da compatibilidade do dispositivo com outros componentes do medicamento.

b) Demonstração da conformidade do dispositivo médico com os requisitos essenciais estabelecidos no anexo I da Diretiva 93/42/CEE do Conselho([17]), ou da conformidade do dispositivo médico implantável ativo com os requisitos essenciais estabelecidos no anexo 1 da Diretiva 90/385/CEE do Conselho([18]).

c) Se for caso disso, a demonstração da conformidade do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável com os requisitos em matéria de EEB/EET estabelecidos na Diretiva 2003/32/CE da Comissão([19]).

d) Se for caso disso, os resultados de qualquer avaliação do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável ativo por um organismo notificado em conformidade com a Diretiva 93/42/CEE ou a Diretiva 90/385/CEE.

A pedido da autoridade competente que avalia o pedido, o organismo notificado que realizou a avaliação prevista na alínea d) deste ponto deve disponibilizar quaisquer informações relativas aos resultados da avaliação nos termos da Diretiva 93/42/CEE ou Diretiva 90/385/CEE, nomeadamente, informações e documentos constantes do pedido de avaliação de conformidade em causa, que sejam necessários para efeitos da avaliação do medicamento combinado de terapia avançada no seu conjunto.

4. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 4

4.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

Os requisitos constantes da parte I, módulo 4, do presente anexo relativos aos ensaios farmacológicos e toxicológicos dos medicamentos nem sempre são adequados devido às propriedades estruturais e biológicas únicas e diversificadas dos medicamentos de terapia avançada. Os requisitos técnicos constantes dos pontos 4.1, 4.2 e 4.3 explicam de que modo os requisitos constantes da parte I do presente anexo se aplicam aos medicamentos de terapia avançada. Estabeleceram-se requisitos suplementares nos casos em que tal se afigurou adequado, tendo em conta as características específicas dos medicamentos de terapia avançada.

---

17 JO L 169 de 12.7.1993, p. 1.
18 JO L 189 de 20.7.1990, p. 17.
19 JO L 105 de 26.4.2003, p. 18.

Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico e aos critérios utilizados para escolher espécies e modelos relevantes (*in vitro* e *in vivo*) devem ser analisados e fundamentados no resumo não clínico. O modelo ou os modelos animais escolhidos podem incluir animais imunocomprometidos, com gene inativo, humanizados ou transgénicos. Será tida em conta a utilização de modelos homólogos (por exemplo, células de rato analisadas em ratos) ou modelos de simulação de doenças, sobretudo em estudos de imunogenicidade e imunotoxicidade.

Para além dos requisitos da parte I, devem apresentar-se dados sobre a segurança, a adequação e a biocompatibilidade de todos os componentes estruturais (como as matrizes, os suportes e os dispositivos) e quaisquer substâncias suplementares (produtos celulares, biomoléculas, biomateriais e substâncias químicas) que estejam presentes no medicamento acabado. Serão tidas em conta as propriedades físicas, mecânicas, químicas e biológicas.

4.2. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética**

A fim de determinar o grau e o tipo dos estudos não clínicos necessários para fixar o nível adequado dos dados de segurança não clínicos, ter-se-á em conta a conceção e o tipo do medicamento de terapia genética.

4.2.1. *Farmacologia*

a) Devem apresentar-se estudos *in vitro* e *in vivo* das ações relacionadas com a utilização terapêutica prevista (ou seja, estudos farmacodinâmicos de comprovação do conceito), que utilizem modelos e espécies animais relevantes a fim de demonstrar que a sequência do ácido nucleico atinge o alvo visado (órgão ou células-alvo) e cumpre a função a que se destina (nível de expressão e atividade funcional). A duração da função da sequência do ácido nucleico e o regime de administração proposto nos estudos clínicos devem ser indicados.

b) Seletividade do alvo: se o medicamento de terapia genética visa uma funcionalidade seletiva ou restrita ao alvo, devem apresentar-se estudos que confirmem a especificidade e a duração da funcionalidade e da atividade nas células e nos tecidos alvo.

4.2.2. *Farmacocinética*

a) Os estudos de biodistribuição devem incluir investigações sobre persistência, eliminação e mobilização. Os estudos de biodistribuição devem ainda abordar o risco de transmissão por linha germinal.

b) Devem juntar-se à avaliação de risco ambiental estudos sobre excreção e o risco de transmissão a terceiros, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

4.2.3. *Toxicologia*

a) Deve avaliar-se a toxicidade do medicamento de terapia genética acabado. Em função do tipo de produto, tomar-se-ão igualmente em consideração os ensaios de cada substância ativa e cada excipiente e avaliar-se-á o efeito *in vivo* dos produtos relacionados com a sequência do ácido nucleico expressa que não se destinam à função fisiológica.

b) Os estudos de toxicidade por dose única podem ser combinados com estudos farmacológicos e farmacocinéticos de segurança, a fim de, por exemplo, analisar a persistência.

c) Os estudos de toxicidade por dose repetida realizar-se-ão quando se pretende administrar doses múltiplas no ser humano. O modo e as condições de administração devem refletir de perto a dose clínica planeada. Nos casos em que a dose única possa prolongar a funcionalidade da sequência do ácido nucleico no ser humano, serão tidos em conta os estudos de toxicidade repetida. A duração dos estudos poderá ultrapassar a dos estudos de toxicidade normalizados, em função da persistência do medicamento de terapia genética e dos riscos potenciais previstos. A duração deve ser devidamente fundamentada.

d) A genotoxicidade deve ser objeto de estudo. Não obstante, só serão realizados estudos de genotoxicidade normalizados se estes se revelarem necessários para a análise de uma impureza específica ou um componente do sistema de distribuição.

e) A carcinogenicidade deve ser objeto de estudo. Não serão exigidos estudos normalizados de carcinogenicidade ao longo do período de vida em roedores. Não obstante, em função do tipo de produto, o potencial tumorigénico será avaliado em modelos *in vivo/in vitro* pertinentes.

f) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento: devem incluir-se estudos sobre os efeitos na fertilidade e na função reprodutora em geral. Devem apresentar-se estudos sobre a toxicidade perinatal e embrionária/fetal e sobre a transmissão por linha germinal, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

g) *Estudos de toxicidade suplementares*

— Estudos de integração: devem apresentar-se estudos de integração para todos os medicamentos de terapia genética, salvo se a sua inexistência tiver fundamento científico, ou seja, em virtude de as sequências do ácido nucleico não penetrarem no núcleo da célula. No que diz respeito aos medicamentos de terapia genética sem capacidade de integração, devem

realizar-se estudos de integração se os dados de biodistribuição indicarem um risco de transmissão por linha germinal.

— Imunogenicidade e imunotoxicidade: devem estudar-se os efeitos imunogénicos e imunotóxicos potenciais.

4.3. **Requisitos específicos aplicáveis a medicamentos de terapia com células somáticas e produtos da engenharia de tecidos**

4.3.1. *Farmacologia*

a) Os estudos farmacológicos primários devem ser adequados para demonstrar a comprovação do conceito. Deve estudar-se a interação dos medicamentos baseados em células com os tecidos circundantes.

b) Deve determinar-se a quantidade de produto necessária para obter o efeito pretendido/a dose eficaz e, em função do tipo de produto, a frequência de administração.

c) Devem ser tidos em conta estudos farmacológicos secundários, a fim de avaliar efeitos fisiológicos potenciais que não estejam relacionados com o efeito terapêutico pretendido do medicamento de terapia com células somáticas, do produto de engenharia de tecidos ou das substâncias suplementares, uma vez que, para além das proteínas em causa, poderão ser segregadas moléculas biologicamente ativas ou as proteínas em causa poderão estabelecer alvos indesejados.

4.3.2. *Farmacocinética*

a) Não serão exigidos estudos farmacocinéticos convencionais para analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção. Não obstante, serão analisados determinados parâmetros, nomeadamente, viabilidade, longevidade, distribuição, crescimento, diferenciação e migração, salvo se devidamente justificado em contrário no pedido em função do tipo de produto em questão.

b) No que diz respeito aos medicamentos de terapia com células somáticas e produtos de engenharia de tecidos que produzem biomoléculas sistemicamente ativas, devem analisar-se a distribuição, a duração e a quantidade da expressão destas moléculas.

4.3.3. *Toxicologia*

a) A toxicidade do medicamento acabado deve ser avaliada. Serão tidos em conta os ensaios de cada substância ativa, excipiente e substância suplementar e das eventuais impurezas relacionadas com o processo.

b) A duração das observações poderá ultrapassar a dos estudos de toxicidade normalizados e serão tidos em conta o tempo previsto de vida útil do medicamento, bem como o seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A duração deve ser devidamente fundamentada.

c) Não serão exigidos estudos convencionais de carcinogenicidade e genotoxicidade, exceto no que diz respeito ao potencial tumorigénico do produto.

d) Devem estudar-se os efeitos imunogénicos e imunotóxicos potenciais.

e) No que diz respeito aos medicamentos baseados em células que contêm células de origem animal, devem abordar-se os aspetos específicos conexos em matéria de segurança, tais como a transmissão ao ser humano de patogéneos xenogénicos.

5. REQUISITOS ESPECÍFICOS NO QUE RESPEITA AO MÓDULO 5

5.1. **Requisitos específicos aplicáveis a todos os medicamentos de terapia avançada**

5.1.1. Os requisitos específicos constantes deste ponto da parte IV constituem requisitos complementares aos estabelecidos no módulo 5, na parte I do presente anexo.

5.1.2. Se a aplicação clínica dos medicamentos de terapia avançada exigir uma terapia específica concomitante e implicar intervenções cirúrgicas, deve analisar-se e descrever-se o procedimento terapêutico no seu conjunto. Apresentar-se-á também informação sobre a normalização e a otimização desses procedimentos ao longo do desenvolvimento clínico.

Caso os dispositivos médicos utilizados durante as intervenções cirúrgicas para efeitos da aplicação, implantação ou administração do medicamento de terapia avançada possam ter repercussões na eficácia ou na segurança desse medicamento, deve apresentar-se informação sobre esses dispositivos.

Devem definir-se os conhecimentos científicos especializados necessários para executar a aplicação, a implantação, a administração ou as atividades de acompanhamento. Se for necessário, deve apresentar-se o plano de formação dos profissionais de saúde no domínio dos procedimentos de utilização, aplicação, implantação ou administração destes medicamentos.

5.1.3. Uma vez que, em virtude da natureza dos medicamentos de terapia avançada, o seu processo de fabrico pode sofrer alterações durante o desenvolvimento clínico, poderão exigir-se estudos suplementares de comparabilidade.

5.1.4. Durante o desenvolvimento clínico, devem abordar-se os riscos decorrentes de potenciais agentes infecciosos ou da utilização de material derivado de fontes de origem animal, bem como as medidas adotadas para minorar esses riscos.

5.1.5. A seleção das doses e o calendário de utilização serão definidos com base em estudos para a determinação das doses.

5.1.6. A eficácia das indicações propostas deve basear-se em resultados relevantes de estudos clínicos, por meio de parâmetros pertinentes do ponto de vista clínico para a utilização prevista. Em determinadas condições clínicas, poderá exigir-se um comprovativo da eficácia a longo prazo. Deve também apresentar-se a estratégia utilizada para avaliar a eficácia a longo prazo.

5.1.7. O plano de gestão dos riscos deve incluir uma estratégia para o acompanhamento a longo prazo da segurança e da eficácia.

5.1.8. No que diz respeito aos medicamentos combinados de terapia avançada, os estudos de segurança e eficácia devem ser concebidos para serem realizados no medicamento combinado no seu conjunto.

5.2. Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética

5.2.1. *Estudos farmacocinéticos no ser humano:*

Os estudos farmacocinéticos no ser humano devem abranger os seguintes aspetos:

a) estudos sobre excreção que abordem a excreção dos medicamentos de terapia genética;

b) estudos sobre a biodistribuição;

c) estudos farmacocinéticos do medicamento e dos grupos de expressão genética (por exemplo, proteínas expressas ou assinaturas genómicas).

5.2.2. *Estudos farmacodinâmicos no ser humano*

Os estudos farmacodinâmicos no ser humano devem abordar a expressão e a função da sequência do ácido nucleico na sequência da administração do medicamento de terapia genética.

5.2.3. *Estudos de segurança*

Os estudos de segurança devem abranger os seguintes aspetos:

a) aparecimento de um vetor capaz de replicação;

b) aparecimento de novas estirpes;

c) rearranjo das sequências genómicas existentes;

d) proliferação neoplásica devido a mutagenicidade por inserção.

5.3. **Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia com células somáticas**

5.3.1. *Medicamentos de terapia com células somáticas em que o modo de ação se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas ativas definidas*

No que diz respeito aos medicamentos de terapia com células somáticas cujo modo de ação se baseie na produção de uma ou mais biomoléculas ativas definidas, deve abordar-se, se possível, o perfil farmacocinético (em especial, a distribuição, a duração e a quantidade da expressão) dessas moléculas.

5.3.2. *Biodistribuição, persistência e enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas*

Durante o desenvolvimento clínico, devem abordar-se a biodistribuição, a persistência e o enxerto a longo prazo dos componentes do medicamento de terapia com células somáticas.

5.3.3. *Estudos de segurança*

Os estudos de segurança devem abranger os seguintes aspetos:

a) distribuição e enxerto na sequência da administração;

b) enxerto ectópico;

c) transformação oncogénica e estabilidade da estirpe celular/tecidular.

5.4. **Requisitos específicos aplicáveis aos produtos da engenharia de tecidos**

5.4.1. *Estudos farmacocinéticos*

Quando os estudos farmacocinéticos convencionais não forem relevantes para os produtos da engenharia de tecidos, deverão abordar-se durante o desenvolvimento clínico a biodistribuição, a persistência e a degradação dos componentes do produto da engenharia de tecidos.

5.4.2. *Estudos farmacodinâmicos*

Os estudos farmacodinâmicos devem ser concebidos e adaptados tendo em conta as especificidades dos produtos da engenharia de tecidos. Devem apresentar-se elementos que demonstrem a comprovação do conceito e a cinética do produto por forma a obter a regeneração, a reparação ou a substituição pretendidas. Devem ser tidos em conta marcadores farmacodinâmicos adequados, relacionados com a estrutura e a função ou funções pretendidas.

5.4.3. *Estudos de segurança*

É aplicável o ponto 5.3.3.

ANEXO III

CONDIÇÕES PARA A QUALIFICAÇÃO DE UMA PESSOA QUALIFICADA

1. A pessoa qualificada deve ser titular de um diploma universitário numa ou mais das seguintes disciplinas científicas: farmácia, medicina, medicina veterinária, química, química e tecnologia farmacêuticas, biologia.

2. A pessoa qualificada deve ter adquirido experiência prática a tempo inteiro durante pelo menos dois anos, numa ou mais empresas que sejam fabricantes autorizados, obtendo conhecimentos suficientes em matéria de fabrico, ensaios, cadeias de abastecimento, boas práticas de fabrico e sistemas de qualidade farmacêutica, bem como de processos regulamentares e de conteúdo dos dossiês para garantir a qualidade dos medicamentos.

3. A pessoa qualificada deve ser titular de um diploma, certificado ou outro título comprovativo de um ciclo de formação universitária ou de um ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa, abrangendo uma duração mínima de quatro anos de ensino teórico e prático numa das disciplinas científicas seguintes: farmácia, medicina, medicina veterinária, química, química e tecnologia farmacêuticas e biologia.

   Contudo, a duração mínima do ciclo de formação universitária pode ser de três anos e meio quando o ciclo de formação for seguido dum período de formação teórica e prática com a duração mínima de um ano incluindo um estágio de pelo menos seis meses numa farmácia aberta ao público e findar com um exame de nível universitário.

   Sempre que, num Estado-Membro, coexistam dois ciclos de formação universitária ou reconhecidos como equivalentes por esse Estado, em que um tenha a duração de quatro anos e o outro de três anos, o diploma, certificado ou outro título que comprove o ciclo de formação universitária ou reconhecido como equivalente de três anos é considerado como preenchendo a condição de duração prevista no primeiro parágrafo desde que os diplomas, certificados ou outros títulos que comprovem os dois ciclos de formação sejam reconhecidos como equivalentes por esse Estado.

   O ciclo de formação compreende um ensino teórico e prático e incide pelo menos nas matérias de base seguintes:

   a) Física experimental

   b) Química geral e inorgânica

   c) Química orgânica

   d) Química analítica

   e) Química farmacêutica, incluindo análise dos medicamentos

   f) Bioquímica geral e aplicada (médica)

   g) Fisiologia

   h) Microbiologia

   i) Farmacologia

   j) Tecnologia farmacêutica

   k) Toxicologia

   l) Farmacognosia (estudo da composição e dos efeitos das substâncias ativas naturais de origem vegetal ou animal).

O ensino destas matérias deve ser ministrado por forma a permitir ao interessado assumir as obrigações especificadas no artigo 153.º.

Caso certos diplomas, certificados ou outros títulos enumerados no primeiro parágrafo não respeitem os critérios fixados no presente número, a autoridade competente do Estado-Membro certificar-se-á de que o interessado fez prova de conhecimentos satisfatórios nas matérias em causa.

4. A pessoa qualificada deve ter adquirido experiência prática durante pelo menos dois anos, numa ou em várias empresas ou entidades sem fins lucrativos que tenham obtido uma autorização de fabrico de medicamentos, nas atividades de análise qualitativa dos medicamentos, de análise quantitativa das substâncias ativas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos.

5. Quem exercer num Estado-Membro as atividades da pessoa referida no artigo 152.º à data do começo de aplicação da Segunda Diretiva 75/319/CEE[20], sem satisfazer ao disposto no presente anexo, pode continuar a exercer essas atividades no interior da União.

6. O titular de um diploma, certificado ou outro título que comprove um ciclo de formação universitária ou ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa numa disciplina científica que o habilite a exercer as atividades da pessoa referida no artigo 48.º em conformidade com a legislação desse Estado-Membro, pode, se tiver começado a sua formação antes de 21 de maio de 1975, ser considerado qualificado para assumir nesse Estado-Membro o cargo da pessoa referida no artigo 152.º, na condição de ter exercido previamente durante pelo menos dois anos antes de 21 de maio de 1985 após a notificação da presente diretiva, em uma ou várias empresas ou entidades sem fins lucrativos titulares de uma autorização de fabrico, as seguintes atividades: fiscalização da produção ou atividades de análise qualitativa e quantitativa das substâncias ativas, assim como dos necessários ensaios e verificações sob a autoridade direta da pessoa referida no artigo 152.º para assegurar a qualidade dos medicamentos.

[20] Segunda Diretiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas (JO L 147 de 9.6.1975, p. 13). A diretiva já não está em vigor.

ANEXO IV

INFORMAÇÕES NA ROTULAGEM

A embalagem exterior ou, na sua falta, o acondicionamento primário de qualquer medicamento, deve conter as seguintes informações:

a) O nome do medicamento, inclusivamente em Braille, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica e, se for caso disso, a menção para lactentes, crianças ou adultos; quando o medicamento contenha um máximo de três substâncias ativas, deve ser incluída a denominação comum internacional (DCI) ou, se não existir, a denominação comum;

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

c) A forma farmacêutica e os conteúdos por peso, por volume ou por número de doses do medicamento;

d) A lista dos excipientes com ação ou efeito notórios previstos nas orientações pormenorizadas publicadas nos termos do artigo 68.º;

e) O modo e, se necessário, a via de administração. Deve ser previsto um espaço na embalagem que permita ao farmacêutico indicar a posologia prescrita;

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

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

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

i) Precauções especiais de conservação, se necessário;

j) Precauções específicas relativas à eliminação de medicamentos não utilizados ou de resíduos de medicamentos, segundo o caso, bem como uma referência a qualquer sistema apropriado de recolha existente;

k) O nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, se for o caso, o nome do representante do titular por este designado;

l) O número da autorização de introdução no mercado do medicamento;

m) O número do lote de fabrico;

n) A indicação de utilização para os medicamentos não sujeitos a receita médica;

o) Em relação aos medicamentos que não sejam os medicamentos radiofarmacêuticos referidos no artigo 67.º, n.º 1, os dispositivos de segurança que permitem aos distribuidores por grosso e às pessoas autorizadas ou habilitadas a fornecer medicamentos ao público:

   i) verificar a autenticidade do medicamento, e

   ii) identificar cada embalagem,

- bem como um dispositivo que permita verificar se a embalagem exterior foi adulterada.

ANEXO V

CONTEÚDO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

O resumo das características do medicamento deve incluir, pela ordem que se segue, as seguintes informações:

1) Nome do medicamento, seguido da dosagem e da forma farmacêutica.

2) Composição qualitativa e quantitativa em termos de substâncias ativas e do excipiente, cujo conhecimento é essencial para uma correta administração do medicamento. Será utilizada a habitual denominação comum ou descrição química.

3) Forma farmacêutica.

4) Informações clínicas:

    a) Indicações terapêuticas;

    b) Posologia e modo de administração para os adultos e, quando necessário, para as crianças;

    c) Contra-indicações;

    d) Advertências e precauções especiais de utilização e, no caso de medicamentos imunológicos, quaisquer precauções especiais que devam ser tomadas pelas pessoas que manuseiam esses medicamentos e os administram aos doentes, bem como quaisquer precauções que devam eventualmente ser tomadas pelo doente;

    e) Interações medicamentosas e outras formas de interação;

    f) Utilização durante a gravidez e a lactação;

    g) Efeitos sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas;

    h) Efeitos indesejáveis;

    i) Sobredosagem (sintomas, medidas de emergência, antídotos).

5) Propriedades farmacológicas:

    a) Propriedades farmacodinâmicas;

    b) Propriedades farmacocinéticas;

    c) Dados de segurança não clínicos.

6) Informações farmacêuticas:

    a) Lista de excipientes;

    b) Incompatibilidades graves;

    c) Prazo de validade, se necessário após reconstituição do medicamento ou quando o acondicionamento primário é aberto pela primeira vez;

    d) Precauções especiais de conservação;

    e) Natureza e conteúdo do recipiente;

    f) Precauções especiais para a eliminação de medicamentos utilizados ou de resíduos derivados desses medicamentos, caso existam. No caso de medicamentos antimicrobianos, para além das precauções, uma advertência de que a eliminação inadequada do medicamento contribui para a resistência aos antimicrobianos.

7) Titular da autorização de introdução no mercado.

8) Números das autorizações de introdução no mercado.

9) Data da primeira autorização ou da renovação da autorização de introdução no mercado.

10) Data de revisão do texto.

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

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

Para obter uma autorização de introdução no mercado nos termos dos artigos 9.º a 12.º e subsequentes variações, não é necessário incluir as partes do resumo das características do medicamento de referência que se referem às indicações ou à dosagem que ainda estão abrangidas pelo direito de patentes na altura da comercialização do medicamento genérico ou biossimilar.

ANEXO VI

CONTEÚDO DO FOLHETO INFORMATIVO

O folheto informativo deve conter, pela ordem que se segue, as seguintes informações:

1) No que respeita à identificação do medicamento:
    a) O nome do medicamento, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica e, se for caso disso, a menção para lactentes, crianças ou adultos. A denominação comum deve ser incluída se o medicamento contiver apenas uma única substância ativa e o seu nome for um nome de fantasia;
    b) O grupo farmacoterapêutico ou o tipo de atividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente.
2) As indicações terapêuticas.
3) A enumeração das informações necessárias antes da tomada do medicamento:
    a) Contraindicações;
    b) Precauções de utilização adequadas;
    c) Interações medicamentosas e outras (por exemplo: álcool, tabaco, alimentos) suscetíveis de afetar a ação do medicamento;
    d) Advertências especiais.
4) As habituais instruções necessárias à sua boa utilização, especialmente:
    a) A dosagem;
    b) O modo e, se necessário, a via de administração;
    c) A frequência de administração, especificando, se necessário, o momento em que o medicamento pode ou deve ser administrado; e, se for caso disso, em função da natureza do produto:
    •
    d) A duração do tratamento, quando deva ser limitada;
    e) As medidas a tomar em caso de sobredosagem (por exemplo, sintomas, procedimentos de emergência);
    f) A atitude a adotar, caso não tenham sido tomadas uma ou mais doses;
    g) A indicação, se necessário, de que existe o risco de um síndroma de privação;
    h) Uma recomendação específica para consultar o médico ou o farmacêutico para qualquer esclarecimento sobre a utilização do medicamento.
5) Uma descrição das reações adversas que podem manifestar-se aquando da utilização normal do medicamento e, se necessário, as medidas a tomar.
6) Referências ao seguinte:
    a) O prazo de validade indicado no rótulo, com uma advertência contra a utilização do medicamento após essa data;

b) Quando adequado, precauções especiais de conservação;

c) Quando adequado, uma advertência respeitante a certos sinais visíveis de deterioração;

d) A composição qualitativa completa (em substâncias ativas e excipientes), bem como a composição quantitativa em substâncias ativas, utilizando as denominações comuns, para cada apresentação do medicamento;

e) A forma farmacêutica e o conteúdo em peso, volume ou unidades de dose, para cada apresentação do medicamento;

f) Informações sobre o local onde o folheto está disponível em formatos acessíveis às pessoas com deficiência;

g) O nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, se aplicável, o nome dos seus representantes designados nos Estados-Membros;

h) O nome e endereço do fabricante.

7) A data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez.

8) No caso dos antimicrobianos, um aviso de que a utilização e eliminação indevidas do medicamento contribuem para a resistência antimicrobiana.

A lista estabelecida no ponto 3 deve:

a) Ter em conta a situação especial de certas categorias de utilizadores (crianças, mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, adultos mais velhos, pessoas com determinadas patologias específicas e pessoas com deficiências);

b) Mencionar, se for caso disso, os possíveis efeitos do tratamento na capacidade de conduzir veículos ou de manipular determinadas máquinas;

c) Incluir uma lista dos excipientes cujo conhecimento seja importante para uma utilização eficaz e segura do medicamento e que esteja prevista nas orientações pormenorizadas referidas no artigo 77.º.

ANEXO VII

DOMÍNIOS PARA OS QUADROS ADAPTADOS REFERIDOS NO ARTIGO 28.º

Medicamentos que contenham fagos, nos casos em que o medicamento tenha uma composição variável em função do contexto clínico específico.

ANEXO VIII

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA

Diretiva 2001/83/CE	Regulamento (CE) n.º 1901/2006	Presente diretiva
Artigo 2.º, n.º 1		Artigo 1.º, n.os 1 e 2
Artigo 2.º, n.º 2		Artigo 1.º, n.º 4
Artigo 2.º, n.º 3		Artigo 1.º, n.º 3, e artigo 142.º, n.º 1, segunda frase
Artigo 3.º, n.os 1, 2 e 3		Artigo 1.º, n.º 5, alíneas a), b) e c)
Artigo 3.º, n.º 7		Artigo 2.º, n.os 1 e 2
Artigo 4.º, n.º 4		Artigo 1.º, n.º 10, alínea a)
Artigo 110.º		Artigo 1.º, n.º 7
Artigo 4.º, n.º 3		Artigo 1.º, n.º 9
Artigo 4.º, n.º 5		Artigo 1.º, n.º 8
Artigo 5.º, n.º 1		Artigo 3.º, n.º 1
Artigo 5.º, n.º 2		Artigo 3.º, n.º 2
Artigo 5.º, n.º 3		Artigo 3.º, n.º 3
Artigo 5.º, n.º 4		Artigo 3.º, n.º 4
Artigo 6.º, n.º 1		Artigo 5.º
Artigo 6.º, n.º 2		Artigo 16.º, n.º 1
Artigo 7.º		Artigo 16.º, n.º 2
Artigo 6.º, n.º 1		Artigo 5.º, n.º 1
Artigo 8.º, n.º 3		Artigo 6.º, n.º 2 e anexo I
Artigo 8.º, n.º 3, segundo e terceiro parágrafos		Artigo 6.º, n.os 3 e 4
	Artigos 7.º e 8.º	Artigo 6.º, n.º 5

	Artigo 9.º	Artigo 6.º, n.º 6
Artigo 12.º		Artigo 7.º
Artigo 10.º, n.º 1, primeiro parágrafo		Artigo 9.º, n.º 1
Artigo 10.º, n.º 2, alínea b), terceira frase		Artigo 9.º, n.º 3, segundo parágrafo
Artigo 10.º, n.º 1, terceiro parágrafo		Artigo 9.º, n.º 3
Artigo 10.º, n.º 2, alínea b), segunda frase		Artigo 9.º, n.º 4
Artigo 10.º, n.º 3		Artigo 10.º
Artigo 10.º, n.º 4		Artigo 11.º
Artigo 10.º-A		Artigo 13.º
Artigo 10.º-C		Artigo 14.º
Artigo 17.º, n.º 1, primeiro parágrafo		Artigo 30.º
Artigo 17.º, n.º 1, segundo parágrafo		Artigo 33.º, n.os 1 e 2, artigo 35.º
Artigo 17.º, n.º 2		Artigo 33.º, n.º 3
Artigo 18.º		Artigo 33.º, n.º 4
Artigo 19.º, n.º 1		Artigo 29.º, n.º 1, alíneas a), b) e c)
	Artigo 23.º, n.º 1	Artigo 48.º, n.os 1 e 2
	Artigo 23.º, n.º 2, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) e b)	Artigo 48.º, n.º 3
	Artigo 23.º, n.º 2, segundo parágrafo	Artigo 48.º, n.º 4
	Artigo 23.º, n.º 3, segundo parágrafo	Artigo 48.º, n.º 5
	Artigo 24.º	Artigo 48.º, n.º 6
	Artigo 28.º, n.º 1, segundo parágrafo	Artigo 49.º, n.º 1
	Artigo 28.º, n.º 2	Artigo 49.º, n.º 2
	Artigo 28.º, n.º 3, primeira frase	Artigo 49.º, n.º 3

	Artigo 29.º, terceiro parágrafo	Artigo 49.º, n.º 4
Artigo 20.º, primeiro parágrafo		Artigo 8.º
Artigo 21.º		Artigo 43.º
Artigo 21.º-A, primeiro parágrafo		Artigo 44.º, n.º 1, alíneas a) a f)
Artigo 21.º-A, segundo parágrafo		Artigo 44.º, n.º 2
Artigo 22.º		Artigo 45.º, n.ºs 1 e 2
Artigo 26.º, n.º 1		Artigo 47.º, n.º 1, alíneas a), b) e c)
Artigo 26.º, n.ºs 2 e 3		Artigo 47.º, n.ºs 2 e 3
Artigo 6.º, n.º 1-A		Artigo 56.º, n.º 1
Artigo 23.º-A, primeiro parágrafo		Artigo 56.º, n.º 2
Artigo 8.º, n.º 2		Artigo 56.º, n.º 6
Artigo 23.º-A, terceiro parágrafo		Artigo 56.º, n.º 9
Artigo 25.º		Artigo 61.º
Artigo 70.º		Artigo 50.º
Artigo 71.º, n.º 1		Artigo 51.º, n.º 1, alíneas a) a d)
Artigo 71.º, n.º 2		Artigo 51.º, n.º 3
Artigo 71.º, n.º 3		Artigo 51.º, n.º 4
Artigo 71.º, n.ºs 4 e 5		Artigo 51.º, n.ºs 5 e 6
Artigo 72.º		Artigo 52.º
Artigo 73.º		Artigo 53.º
Artigo 74.º		Artigo 54.º
Artigo 74.º-A		Artigo 55.º
Artigo 11.º, primeiro parágrafo, frase introdutória		Artigo 62.º, n.º 1
Artigo 11.º, segundo parágrafo		Artigo 62.º, n.º 2

Artigo 11.º, quarto parágrafo		Artigo 62.º, n.º 3
Artigo 58.º		Artigo 63.º, n.º 1
Artigo 63.º, n.º 2, primeiro parágrafo, primeira frase		Artigo 63.º, n.º 2
Artigo 58.º		Artigo 63.º, n.º 4
Artigo 59.º, n.º 1, primeiro parágrafo, frase introdutória		Artigo 64.º, n.º 1
Artigo 59.º, n.º 1, terceiro parágrafo		Artigo 64.º, n.º 2
Artigo 59.º, n.º 3		Artigo 64.º, n.º 3
Artigo 54.º, frase introdutória		Artigo 65.º, n.º 1
Artigo 54.º-A		Artigo 67.º
Artigo 66.º		Artigo 68.º, n.ºs 1, 2 e 3
Artigo 67.º		Artigo 68.º, n.º 4
Artigo 56.º		Artigo 70.º
Artigo 56.º-A		Artigo 71.º
Artigo 57.º		Artigo 72.º
Artigo 62.º		Artigo 73.º
Artigo 63.º, n.º 1, primeiro e segundo parágrafos		Artigo 74.º, n.ºs 1 e 2
Artigo 63.º, n.º 2, primeiro parágrafo, segunda frase		Artigo 74.º, n.º 3
Artigo 63.º, n.º 3, segunda frase		Artigo 74.º, n.º 4
Artigo 63.º, n.º 3, primeira frase		Artigo 75.º, frase introdutória e alíneas a) e b)
Artigo 61.º		Artigo 76.º
Artigo 60.º		Artigo 78.º
Artigo 64.º		Artigo 79.º
Artigo 65.º		Artigo 77.º

Artigo 10.º, n.º 5		Artigo 81.º, n.º 2, alínea d)
Artigo 10.º, n.º 6		Artigo 85.º
Artigo 27.º		Artigo 37.º
Artigo 28.º, n.º 1		Artigo 34.º, n.os 1 e 2, artigo 36.º, n.os 1 e 2
Artigo 28.º, n.º 2		Artigo 36.º, n.os 5 e 6
Artigo 28.º, n.º 3		Artigo 34.º, n.º 5
Artigo 28.º, n.os 4 e 5		Artigo 34.º, n.os 6 e 7, artigo 36.º, n.os 6 e 8
Artigo 29.º, n.os 1, 2 e 3		Artigo 38.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 29.º, n.º 4, primeira frase		Artigo 38.º, n.º 4
Artigo 29.º, n.º 6		Artigo 38.º, n.º 5
Artigo 30.º, n.º 1		Artigo 39.º
Artigo 30.º, n.º 2		Artigo 40.º
Artigo 32.º, n.os 1, 2 e 3		Artigo 41.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 32.º, n.º 4, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) a d)		Artigo 41.º, n.º 4, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) a d)
Artigo 32.º, n.º 4, segundo e terceiro parágrafos		Artigo 41.º, n.º 4, segundo e terceiro parágrafos
Artigo 32.º, n.º 5		Artigo 41.º, n.º 5
Artigo 33.º		Artigo 42.º
Artigo 81.º, terceiro parágrafo		Artigo 56.º, n.º 3, segundo parágrafo
	Artigo 33.º	Artigo 59.º
	Artigo 35.º	Artigo 60.º
Artigo 34.º		Artigo 42.º
	Artigo 36.º, n.º 1	Artigo 86.º, n.º 1
	Artigo 36.º, n.º 2	Artigo 86.º, n.º 2

	Artigo 36.º, n.º 3	Artigo 86.º, n.º 3
	Artigo 36.º, n.º 5	Artigo 86.º, n.º 4
Artigo 22.º-A, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) e b)		Artigo 87.º, n.º 1, primeiro parágrafo, frase introdutória e alíneas a) e b)
Artigo 22.º-A, segundo parágrafo		Artigo 87.º, n.º 1, segundo parágrafo
Artigo 22.º-A, n.os 2 e 3		Artigo 87.º, n.os 2 e 3
Artigo 22.º-B		Artigo 88.º
Artigo 22.º-C		Artigo 89.º
Artigo 23.º, n.os 1, 2 e 3		Artigo 90.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 23.º, n.º 4, primeiro parágrafo		Artigo 90.º, n.º 4, primeira frase
Artigo 23.º, n.º 4, segundo parágrafo		Artigo 90.º, n.º 5
Artigo 23.º-B, n.º 1		Artigo 92.º, n.º 2
Artigo 23.º-B, n.º 2		Artigo 92.º, n.º 3, primeira e segunda frases
Artigo 23.º-B, n.º 2-A		Artigo 92.º, n.º 4, frase introdutória e alíneas a) e b)
Artigo 35.º		Artigo 93.º
	Artigo 45.º, n.º 1	Artigo 94.º, n.º 1
	Artigo 46.º, n.º 3	Artigo 94.º, n.º 3
	Artigo 46.º, n.º 4	Artigo 94.º, n.º 4
	Artigo 46.º, n.º 5	Artigo 94.º, n.º 5
Artigo 31.º, n.º 1, primeiro parágrafo		Artigo 95.º, n.º 1, primeiro parágrafo, primeira frase
		Artigo 95.º, n.º 1, primeiro parágrafo, segunda frase
Artigo 31.º, n.º 1, segundo a quinto parágrafos		Artigo 95.º, n.º 1, segundo a quinto parágrafos
Artigo 31.º, n.os 2, 3 e 4		Artigo 95.º, n.os 2, 3 e 4

Artigo 101.º		Artigo 96.º
Artigo 102.º, primeiro parágrafo, alíneas a) a e)		Artigo 97.º, n.º 1
Artigo 102.º, segundo parágrafo		Artigo 97.º, n.º 2
Artigo 103.º		Artigo 98.º
Artigo 104.º, n.os 1 e 2		Artigo 99.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 104.º, n.º 3, primeiro parágrafo		Artigo 99.º, n.º 4
Artigo 104.º, n.º 3, segundo parágrafo		Artigo 99.º, n.º 5
Artigo 104.º, n.º 4		Artigo 99.º, n.º 6
Artigo 104.º-A		Artigo 100.º
Artigo 105.º		Artigo 101.º
Artigo 106.º		Artigo 102.º, n.º 1, frase introdutória e alíneas a) a c), e)
Artigo 107.º-L		Artigo 103.º
Artigo 106.º-A		Artigo 104.º
Artigo 107.º		Artigo 105.º, n.os 1 a 5
Artigo 107.º-A, n.º 1, primeiro parágrafo, primeira frase		Artigo 106.º, n.º 1, primeiro parágrafo, primeira frase
Artigo 107.º-A, n.º 1, primeiro parágrafo, segunda frase		Artigo 106.º, n.º 1, primeiro parágrafo, terceira frase
Artigo 107.º-A, n.º 1, segundo parágrafo		Artigo 106.º, n.º 1, segundo parágrafo
Artigo 107.º-A, n.os 2 a 6		Artigo 106.º, n.os 2 a 6
Artigo 107.º-B, n.º 1, primeiro parágrafo		Artigo 107.º, n.º 1, primeiro parágrafo
Artigo 107.º-B, n.º 1, segundo e terceiro parágrafos		Artigo 107.º, n.º 2
Artigo 107.º-B, n.os 2 e 3		Artigo 107.º, n.os 3 e 4
Artigo 107.º-C		Artigo 108.º
Artigo 107.º-D		Artigo 109.º

Artigo 107.º-E		Artigo 110.º
Artigo 107.º-F		Artigo 111.º
Artigo 107.º-G		Artigo 112.º
Artigo 107.º-H		Artigo 113.º
Artigo 107.º-I		Artigo 114.º
Artigo 107.º-J		Artigo 115.º
Artigo 107.º-K		Artigo 116.º
Artigo 107.º-M		Artigo 117.º
Artigo 107.º-N		Artigo 118.º
Artigo 107.º-O		Artigo 119.º
Artigo 107.º-P		Artigo 120.º
Artigo 107.º-Q		Artigo 121.º
Artigo 108.º		Artigo 122.º
Artigo 108.º-A		Artigo 123.º
Artigo 108.º-B		Artigo 124.º
Artigo 13.º		Artigo 125.º
Artigo 14.º		Artigo 126.º
Artigo 15.º		Artigo 127.º
Artigo 39.º		Artigo 128.º
Artigo 68.º		Artigo 129.º
Artigo 69.º		Artigo 130.º
Artigo 100.º		Artigo 131.º
Artigo 124.º		Artigo 132.º
Artigo 16.º, n.os 1 e 2		Artigo 133.º
Artigo 16.º, n.º 3, artigos 53.º, 85.º e 119.º		Artigo 133.º, n.º 3

Artigo 16.º-A		Artigo 134.º
Artigo 16.º-B		Artigo 135.º
Artigo 16.º-C		Artigo 136.º
Artigo 16.º-D		Artigo 137.º
Artigo 16.º-E		Artigo 138.º
Artigo 16.º-F		Artigo 139.º
Artigo 16.º-G		Artigo 140.º
Artigo 16.º-H, n.º 1		Artigo 141.º, n.º 1
Artigo 16.º-H, n.º 2		Artigo 141.º, n.º 2, primeiro e segundo parágrafos
Artigo 16.º-H, n.º 2, quinto parágrafo		Artigo 141.º, n.º 2, terceiro parágrafo
Artigo 16.º-H, n.os 3 e 4		Artigo 141.º, n.os 3 e 4
Artigo 40.º, n.º 1		Artigo 142.º, n.º 1
Artigo 40.º, n.º 2, primeiro parágrafo		Artigo 142.º, n.º 2
Artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo		Artigo 142.º, n.º 3, frase introdutória e alínea a)
Artigo 40.º, n.º 3		Artigo 142.º, n.º 4
Artigo 40.º, n.º 4		Artigo 142.º, n.º 5
Artigo 41.º, primeiro parágrafo		Artigo 143.º, n.º 1, frase introdutória e alíneas a), b) e c)
Artigo 41.º, segundo parágrafo		Artigo 143.º, n.º 2
Artigo 42.º		Artigo 144.º, n.º 1, primeiro parágrafo, artigo 144.º, n.os 2 e 3
Artigo 43.º		Artigo 144.º, n.º 1, segundo parágrafo
Artigo 44.º		Artigo 145.º
Artigo 45.º		Artigo 146.º
Artigo 46.º		Artigo 147.º, n.os 1 e 2

Artigo 47.º-A		Artigo 149.º
Artigo 52.º-B, n.º 1		Artigo 150.º, n.º 1
Artigo 118.º-B		Artigo 150.º, n.º 2
Artigo 52.º-B, n.º 2		Artigo 150.º, n.º 3
Artigo 48.º, n.os 1 e 2		Artigo 151.º, n.os 1 e 2
Artigo 49.º, n.º 1		Artigo 152.º, n.º 1
Artigo 51.º		Artigo 153.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 52.º		Artigo 154.º
Artigo 52.º-A		Artigo 157.º
Artigo 47.º, primeiro a quarto parágrafos		Artigo 160.º
Artigo 47.º, quinto parágrafo		Artigo 161.º
Artigo 127.º		Artigo 155.º
Artigo 46.º-A		Artigo 156.º
Artigo 52.º-A		Artigo 157.º
Artigo 46.º-B, n.os 1, 2 e 3		Artigo 158.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 46.º-B, n.º 4		Artigo 158.º, n.º 4
Artigo 111.º-B		Artigo 159.º
Artigo 76.º		Artigo 162.º
Artigo 77.º		Artigo 163.º
Artigo 78.º		Artigo 165.º, n.º 1, segunda frase
Artigo 79.º		Artigo 164.º
Artigo 80.º		Artigo 166.º, n.os 1 a 4
Artigo 81.º		Artigo 167.º
Artigo 82.º		Artigo 168.º
Artigo 83.º		Artigo 169.º

Artigo 85.º-A		Artigo 170.º
Artigo 85.º-B, n.º 1		Artigo 171.º, n.º 1
Artigo 85.º-B, n.º 2, primeiro e terceiro parágrafos		Artigo 171.º, n.º 2
Artigo 85.º-B, n.os 3 e 4		Artigo 171.º, n.os 3 e 4
Artigo 85.º-C, n.os 1 e 2		Artigo 172.º, n.os 1 e 2
Artigo 85.º-C, n.º 6		Artigo 172.º, n.º 3
Artigo 85.º-C, n.º 3		Artigo 173.º, n.os 1 e 2
Artigo 85.º-C, n.º 4		Artigo 174.º, n.º 1
Artigo 85.º-C, n.º 5		Artigo 174.º, n.º 2
Artigo 85.º-D		Artigo 174.º, n.º 3
Artigo 86.º		Artigo 175.º
Artigo 87.º		Artigo 176.º, n.os 1, 2 e 3
Artigo 88.º		Artigo 177.º
Artigo 89.º		Artigo 178.º
Artigo 90.º		Artigo 179.º
Artigo 91.º		Artigo 180.º
Artigo 92.º		Artigo 181.º
Artigo 93.º		Artigo 182.º
Artigo 94.º		Artigo 183.º
Artigo 95.º		Artigo 184.º
Artigo 96.º, n.º 1		Artigo 185.º, n.º 1
Artigo 96.º, n.º 2		Artigo 185.º, n.º 3
Artigo 97.º		Artigo 186.º
Artigo 98.º		Artigo 187.º
Artigo 111.º, n.º 1		Artigo 188.º, n.os 1, 2 e 6

Artigo 111.º, n.º 1-A		Artigo 188.º, n.º 3, alínea a)
Artigo 111.º, n.º 1-B, primeiro parágrafo		Artigo 188.º, n.º 3, alínea b)
Artigo 111.º, n.º 1-B, segundo parágrafo, alíneas a) e b)		Artigo 188.º, n.º 5, alíneas b), d) e f)
Artigo 111.º, n.º 1-C		Artigo 188.º, n.º 6
Artigo 111.º, n.º 1-D		Artigo 188.º, n.º 5, alínea g)
Artigo 111.º, n.º 1-G		Artigo 188.º, n.º 7
Artigo 111.º, n.º 1-H		Artigo 188.º, n.º 8
Artigo 111.º, n.º 3, primeiro parágrafo		Artigo 188.º, n.º 9
Artigo 111.º, n.º 3, segundo parágrafo		Artigo 188.º, n.º 10
Artigo 111.º, n.º 3, terceiro parágrafo		Artigo 188.º, n.º 11
Artigo 111.º, n.º 4		Artigo 188.º, n.º 12
Artigo 111.º, n.º 5, primeiro parágrafo		Artigo 188.º, n.º 13
Artigo 111.º, n.º 6		Artigo 188.º, n.º 15
Artigo 111.º, n.º 7		Artigo 188.º, n.º 16
Artigo 111.º, n.º 8		Artigo 188.º, n.º 17
Artigo 111.º-A, primeiro parágrafo		Artigo 190.º, n.º 1
Artigo 111.º-A, segundo parágrafo		Artigo 190.º, n.º 2
Artigo 112.º		Artigo 191.º
Artigo 113.º		Artigo 192.º
Artigo 114.º		Artigo 193.º
Artigo 115.º		Artigo 194.º
Artigo 116.º, primeiro parágrafo		Artigo 195.º, n.º 1
Artigo 116.º, segundo e terceiro parágrafos		Artigo 195.º, n.ºs 3 e 4
Artigo 118.º, n.º 1		Artigo 195.º, n.º 5

Artigo 117.º, n.º 1		Artigo 196.º, n.º 1, frase introdutória e alíneas a) a e)
Artigo 117.º, n.os 2 e 3		Artigo 196.º, n.os 2 e 3
Artigo 117.º-A, n.os 1 a 3		Artigo 197.º
Artigo 118.º, n.º 2		Artigo 198.º
Artigo 126.º		Artigo 199.º
Artigo 118.º-A		Artigo 206.º
Artigo 118.º-C		Artigo 201.º, n.º 2
Artigo 122.º		Artigo 202.º
Artigo 123.º		Artigo 203.º
Artigo 125.º		Artigo 204.º
Artigo 126.º-A, n.os 1 a 4		Artigo 205.º
Artigo 126.º-B		Artigo 208.º
Artigo 127.º-B		Artigo 207.º
Artigo 5.º-A		Artigo 209.º, n.º 1
Artigo 8.º, n.º 2-A, n.º 2-B, primeiro parágrafo		Artigo 209.º, n.º 2, primeiro parágrafo
Artigo 8.º, n.º 2-B, segundo parágrafo		Artigo 209.º, n.º 2, segundo parágrafo
Artigo 18.º-A, n.os 1 e 2		Artigo 209.º, n.os 3 e 4
Artigo 20.º, segundo parágrafo		Artigo 209.º, n.º 5
Artigo 40.º, n.º 1-A, primeiro parágrafo		Artigo 209.º, n.º 6
Artigo 40.º, n.º 3-A		Artigo 209.º, n.º 7
Artigo 48.º, n.º 3		Artigo 209.º, n.º 8
Artigo 104.º, n.º 3, terceiro parágrafo		Artigo 209.º, n.º 9
Artigo 127.º-D, n.º 1		Artigo 209.º, n.º 10
Artigo 111.º-C		Artigo 210.º
Artigo 8.º, n.º 2-B		Artigo 211.º, n.º 1

Artigo 20.º, segundo parágrafo		Artigo 211.º, n.º 2
Artigo 40.º, n.º 1-A		Artigo 211.º, n.º 3
Artigo 40.º, n.º 3-A		Artigo 211.º, n.º 4
Artigo 126.º-C		Artigo 211.º, n.º 5
Artigo 127.º-D		Artigo 211.º, n.º 9
Artigo 127.º-C		Artigo 212.º
Artigo 120.º		Artigo 213.º
Artigo 121.º, n.º 1		Artigo 214.º, n.º 1
Artigo 121.º, n.º 2, primeiro parágrafo		Artigo 214.º, n.º 2
Artigo 121.º, n.º 3, primeiro parágrafo		Artigo 214.º, n.º 3
Artigo 121.º, n.º 4		Artigo 214.º, n.º 4
Artigo 121.º-A		Artigo 215.º
Artigo 8.º, n.º 3, alíneas a) a c)		Anexo I, pontos 1), 2) e 3)
Artigo 8.º, n.º 3, alíneas d) a i)		Anexo I, pontos 6) a 12)
Artigo 8.º, n.º 3, alíneas i-A) a m)		Anexo I, pontos 14) a 20)
Artigo 9.º		Anexo I, ponto 22)
Anexo I		Anexo II
Artigo 49.º, n.º 2		Anexo IV, ponto 1)
Artigo 49.º, n.º 2		Anexo IV, ponto 4)
Artigo 49.º, n.º 3, primeiro parágrafo		Anexo IV, ponto 5)
Artigo 50.º, n.º 1		Anexo IV, ponto 6)
Artigo 50.º, n.º 2, primeiro parágrafo		Anexo IV, ponto 7)
Artigo 54.º		Artigo 65.º; Anexo V
Artigo 11.º		Anexo VI
Artigo 59.º		Anexo VII, pontos 1) a 7)