

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

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

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

Tendo em conta a proposta da Comissão,

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

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

Considerando o seguinte:

(1) A Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas ⁽³⁾, a Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas ⁽⁴⁾, a Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas ⁽⁵⁾, a Directiva 89/342/CEE do Conselho, de 3 de Maio de 1989 que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, e que estabelece disposições complementares para os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas ou soros e alergénios ⁽⁶⁾, a Directiva 89/343/CEE do Conselho, de 3 de Maio de 1989, que amplia o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, e prevê disposições complementares para os medicamentos radiofarmacêuticos ⁽⁷⁾, a Directiva 89/381/CEE do Conselho, de 14 de Julho de 1989, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposi-

ções especiais para os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos ⁽⁸⁾, a Directiva 92/25/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à distribuição por grosso dos medicamentos para uso humano ⁽⁹⁾, a Directiva 92/26/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à classificação dos medicamentos para uso humano ⁽¹⁰⁾, a Directiva 92/27/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à rotulagem e à bula dos medicamentos para uso humano ⁽¹¹⁾, a Directiva 92/28/CEE do Conselho, de 31 de Março de 1992, relativa à publicidade dos medicamentos para uso humano ⁽¹²⁾, e a Directiva 92/73/CEE do Conselho, de 22 de Setembro de 1992, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes aos medicamentos e que estabelecem disposições complementares para os medicamentos homeopáticos ⁽¹³⁾, foram por diversas vezes alteradas de modo substancial. É conveniente, por uma questão de lógica e clareza, proceder à codificação das referidas directivas num único texto.

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ JO C 368 de 20.12.1999, p. 3.

⁽²⁾ Parecer do Parlamento Europeu de 3 de Julho de 2001 (ainda não publicado no Jornal Oficial) e decisão do Conselho de 27 de Setembro de 2001.

⁽³⁾ JO 22 de 9.2.1965, p. 369/65. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE (JO L 214 de 24.8.1993, p. 22).

⁽⁴⁾ JO L 147 de 9.6.1975, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/83/CE da Comissão (JO L 243 de 15.9.1999, p. 9).

⁽⁵⁾ JO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2000/38/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 28).

⁽⁶⁾ JO L 142 de 25.5.1989, p. 14.

⁽⁷⁾ JO L 142 de 25.5.1989, p. 16.

⁽⁸⁾ JO L 181 de 28.6.1989, p. 44.

⁽⁹⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 1.

⁽¹⁰⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 5.

⁽¹¹⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 8.

⁽¹²⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 13.

⁽¹³⁾ JO L 297 de 13.10.1992, p. 8.

- (7) As noções de nocividade e de efeito terapêutico não podem ser examinadas senão em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, apreciado em função do progresso da ciência e tendo em conta o destino do medicamento. Os documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem demonstrar que o benefício conjuntamente com a eficácia do medicamento se sobrepõem aos riscos potenciais.
- (8) Normas e protocolos para a execução de ensaios nos medicamentos, que são um meio eficaz para o controlo destes e, portanto, para a protecção da saúde pública, podem facilitar a circulação dos medicamentos, se fixarem regras comuns para a condução dos ensaios, a constituição dos processos e a instrução dos pedidos.
- (9) A experiência demonstrou que é conveniente precisar ainda melhor os casos em que não é necessário fornecer os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos ou clínicos para obter autorização de um medicamento essencialmente similar a um medicamento autorizado, embora zelando por que as firmas inovadoras não fiquem em desvantagem.
- (10) Contudo, considerações de ordem pública se opõem a que os ensaios no homem ou no animal sejam repetidos sem que uma necessidade imperiosa o justifique.
- (11) A adopção das mesmas normas e protocolos por todos os Estados-Membros permitirá às autoridades competentes pronunciar-se com base em ensaios harmonizados e em função de critérios comuns e contribuirá, por consequência, para evitar as divergências de apreciação.
- (12) Excepto no que respeita aos medicamentos sujeitos ao procedimento comunitário centralizado de autorização previsto no Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização dos medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ⁽¹⁾, a autorização de introdução no mercado emitida pela autoridade competente de um Estado-Membro deve ser reconhecida pelas autoridades competentes dos restantes Estados-Membros, a menos que haja fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento em questão pode constituir um risco para a saúde pública. Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à eficácia, qualidade e segurança de um medicamento, deve ser realizada a nível comunitário uma análise científica que resulte numa decisão inequívoca nessa matéria e que vincule os Estados-Membros em questão. A referida decisão deve ser adoptada na sequência de um procedimento rápido que assegure a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros.
- (13) Para tal, convém criar um Comité das Especialidades Farmacêuticas no âmbito da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, instituída pelo referido Regulamento (CEE) n.º 2309/93.
- (14) A presente directiva constitui uma fase importante na realização do objectivo da livre circulação de medicamentos. Mas novas medidas poderão ser necessárias para esse fim, tendo em conta a experiência adquirida, nomeadamente no seio do dito Comité das Especialidades Farmacêuticas, com o objectivo de eliminar os obstáculos à livre circulação que ainda subsistem.
- (15) Por forma a proteger melhor a saúde pública e a evitar duplicações desnecessárias de esforços aquando da análise dos pedidos de autorização de introdução de medicamentos no mercado, os Estados-Membros devem elaborar sistematicamente relatórios de avaliação relativamente a cada medicamento que autorizem, bem como proceder ao intercâmbio de relatórios, mediante pedido. Por outro lado, os Estados-Membros devem poder suspender o exame de um pedido de autorização de introdução de um medicamento no mercado, que se encontre já em estudo noutro Estado-Membro, tendo em vista o reconhecimento da decisão tomada por este último.
- (16) Devido à criação do mercado interno, a dispensa de controlos específicos destinados a garantir a qualidade dos medicamentos importados de países terceiros só pode ser concedida em caso de acordo entre os referidos países e a Comunidade destinado a garantir a realização dos controlos necessários no país exportador.
- (17) É necessário adoptar disposições particulares para os medicamentos imunológicos, homeopáticos, radiofarmacêuticos, assim como para os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos.
- (18) Todas as disposições que regulam os medicamentos radiofarmacêuticos devem ter em conta as disposições da Directiva 84/466/Euratom do Conselho, de 3 de Setembro de 1984, que estabelece as medidas fundamentais para a protecção contra radiações de pessoas sujeitas a exames ou tratamentos médicos ⁽²⁾. Deve ser igualmente tida em conta a Directiva 80/836/Euratom do Conselho, de 15 de Julho de 1980, que altera as directivas que fixam as normas básicas de segurança para a protecção da saúde da população e dos trabalha-

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

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

- dores contra os perigos de radiações ionizantes ⁽¹⁾, que tem por objectivo garantir a protecção de trabalhadores ou de pacientes contra os níveis excessivos ou desnecessariamente elevados de radiações ionizantes e, em especial, a alínea c) do seu artigo 5.º que exige uma autorização prévia para adicionar substâncias radioactivas na produção e no fabrico dos medicamentos, bem como para a importação de tais medicamentos.
- (19) A Comunidade apoia plenamente os esforços do Conselho da Europa no sentido de promover a dádiva voluntária e não remunerada de sangue e de plasma, tendo por objectivo a auto-suficiência do conjunto da Comunidade em matéria de abastecimento de produtos sanguíneos e para assegurar o cumprimento dos princípios éticos no comércio de substâncias terapêuticas de origem humana.
- (20) As regras que permitem garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos devem-se aplicar do mesmo modo aos estabelecimentos públicos e privados, bem como ao sangue e ao plasma importados de países terceiros.
- (21) Dadas as características específicas dos medicamentos homeopáticos, como o seu muito reduzido teor de princípios activos e a dificuldade de se lhes aplicar a metodologia estatística convencional dos ensaios clínicos, afigura-se aconselhável prever um processo de registo simplificado especial para os medicamentos homeopáticos introduzidos no mercado sem indicações terapêuticas e sob forma farmacêutica e dosagem que não apresente riscos para o paciente.
- (22) Os medicamentos antroposóficos descritos numa farmacopeia oficial e preparados segundo um método homeopático são equiparáveis, no que se refere ao registo e à autorização de introdução no mercado, a medicamentos homeopáticos.
- (23) Relativamente aos medicamentos homeopáticos, importa fornecer prioritariamente aos seus utilizadores indicações muito claras quanto ao seu carácter homeopático e garantias bastantes quanto à sua qualidade e inocuidade.
- (24) As regras relativas ao fabrico, controlo e inspecções dos medicamentos homeopáticos devem ser harmonizadas, por forma a permitir a circulação de medicamentos seguros e de boa qualidade em toda a Comunidade.
- (25) No que respeita aos medicamentos homeopáticos comercializados com indicações terapêuticas ou com uma apresentação susceptível de acarretar riscos, a ponderar uma função do efeito terapêutico pretendido, devem ser aplicadas as regras habituais da autorização de introdução dos medicamentos no mercado, nomeadamente, os Estados-Membros com tradições homeopáticas devem poder aplicar regras específicas na avaliação dos resultados dos ensaios destinados a determinar a segurança e a eficácia destes medicamentos, desde que as notifiquem à Comissão.
- (26) A fim de facilitar a circulação de medicamentos e de evitar que os controlos efectuados num Estado-Membro sejam repetidos num outro Estado-Membro, importa determinar as condições mínimas de fabrico e importação em proveniência de países terceiros e da concessão da respectiva autorização.
- (27) Importa que, nos Estados-Membros, a fiscalização e o controlo da fabricação de medicamentos sejam assegurados por uma pessoa que preencha as condições mínimas de qualificação.
- (28) Antes de emitir uma autorização de introdução de um medicamento imunológico ou de um medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos no mercado, o fabricante deve demonstrar a sua capacidade de assegurar de forma contínua a conformidade dos lotes. Em relação aos medicamentos derivados do sangue e do plasma humanos o fabricante deve também demonstrar, na medida em que o desenvolvimento técnico o permita, a ausência de contaminação viral específica.
- (29) Importa harmonizar as condições de fornecimento dos medicamentos ao público.
- (30) Assim, qualquer pessoa que circule no interior da Comunidade tem o direito de transportar consigo uma quantidade razoável de medicamentos obtidos de modo lícito para seu uso pessoal. Deve igualmente ser possível a uma pessoa estabelecida num Estado-Membro pedir o envio, a partir de outro Estado-Membro, de uma quantidade razoável de medicamentos destinados ao seu uso pessoal.
- (31) Por outro lado, por força do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, certos medicamentos são objecto de uma autorização comunitária de introdução no mercado. Neste âmbito, importa estabelecer a classificação em matéria de fornecimento de medicamentos abrangidos por uma autorização comunitária de introdução no mercado. Importa, portanto, fixar os critérios com base nos quais devem ser tomadas as decisões comunitárias.
- (32) Importa, por conseguinte, numa primeira fase, harmonizar os princípios básicos aplicáveis à classificação em matéria de fornecimento de medicamentos na Comunidade ou no Estado-Membro em questão, com base nos princípios já estabelecidos pelo Conselho da Europa, bem como nos trabalhos de harmonização realizados no âmbito das Nações Unidas no que respeita aos estupefacientes e aos psicotrópicos.

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

- (33) As disposições relacionadas com a classificação de matérias relativas ao fornecimento de medicamentos não prejudicam o disposto nos regimes nacionais de segurança social quanto ao reembolso ou ao pagamento dos medicamentos sujeitos a receita médica.
- (34) Numerosas operações de distribuição por grosso de medicamentos para uso humano são susceptíveis de abranger simultaneamente vários Estados-Membros.
- (35) É necessário exercer um controlo de toda a cadeia de distribuição dos medicamentos, desde o fabrico ou importação na Comunidade até ao fornecimento ao público, por forma a garantir que estes sejam conservados, transportados e manipulados em condições adequadas. As disposições que importa adoptar para este efeito vão facilitar consideravelmente a retirada de produtos defeituosos do mercado e permitir combater mais eficazmente as contrafacções.
- (36) Qualquer pessoa que intervenha na distribuição por grosso dos medicamentos deve ser titular de uma autorização específica. Importa, contudo, dispensar desta autorização os farmacêuticos e as pessoas autorizadas a fornecer medicamentos ao público e que se dediquem apenas a esta actividade. No entanto, a fim de garantir o controlo de toda a cadeia de distribuição de medicamentos, é necessário que os farmacêuticos e as pessoas habilitadas a fornecer medicamentos ao público mantenham registos das transacções de entrada.
- (37) A autorização deve ficar sujeita a certos requisitos essenciais, incumbindo ao Estado-Membro em causa verificar a sua observância. Cada Estado-Membro deve reconhecer as autorizações concedidas pelos restantes Estados-Membros.
- (38) Alguns Estados-Membros impõem aos grossistas abastecedores de medicamentos aos farmacêuticos, bem como às pessoas autorizadas a fornecê-los ao público, certas obrigações de serviço público. Os Estados-Membros devem poder aplicar essas obrigações aos grossistas estabelecidos no seu território. Devem poder igualmente aplicá-las aos grossistas dos outros Estados-Membros desde que não lhes imponham obrigações mais estritas que as que impõem aos seus próprios grossistas, e na medida em que estas possam considerar-se justificadas por razões de protecção da saúde pública e sejam proporcionais ao objectivo dessa protecção.
- (39) Importa especificar as normas a que a rotulagem deve obedecer e de acordo com as quais a bula deve ser redigida.
- (40) As disposições relativas à informação dos doentes devem garantir um elevado nível de protecção dos consumidores, por forma a possibilitar a utilização correcta dos medicamentos, com base numa informação completa e compreensível.
- (41) A comercialização dos medicamentos cujas rotulagem e bula sejam elaboradas em conformidade com a presente directiva não deve ser proibida nem restringida por motivos que se prendam com a rotulagem ou a bula.
- (42) Em 10 de Setembro de 1984, o Conselho aprovou a Directiva 84/450/CEE ⁽¹⁾ relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas em matéria de publicidade enganosa. A presente directiva não prejudica a aplicação de medidas tomadas ao abrigo da referida directiva.
- (43) Todos os Estados-Membros adoptaram medidas específicas relativas à publicidade relativa a medicamentos. Registam-se disparidades entre tais medidas. Essas disparidades têm repercussões no funcionamento do mercado interno, na medida em que a publicidade difundida num Estado-Membro pode produzir efeitos nos outros Estados-Membros.
- (44) A Directiva 89/552/CEE do Conselho, de 3 de Outubro de 1989, relativa à coordenação de certas disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros relativas ao exercício de actividades de radiodifusão televisiva ⁽²⁾, proíbe a publicidade televisiva de medicamentos que apenas sejam vendidos mediante receita médica no Estado-Membro a cuja esfera de competência pertence o organismo de radiodifusão televisiva. Justifica-se generalizar este princípio, tornando-o extensivo a outros meios de comunicação.
- (45) A publicidade junto do público em geral de medicamentos vendidos sem receita médica poderia afectar a saúde pública se fosse excessiva e irreflectida. Tal publicidade, aquando da sua autorização, deve portanto satisfazer determinados critérios essenciais, que importa definir.
- (46) Além disso, deve ser proibida a distribuição gratuita de amostras ao público para efeitos de promoção.
- (47) A publicidade de medicamentos junto de pessoas habilitadas para os receitar ou fornecer contribui para a informação dessas pessoas. Importa, todavia, submetê-la a condições estritas e a um controlo efectivo, com base, nomeadamente, nos trabalhos efectuados no âmbito do Conselho da Europa.
- (48) A publicidade relativa a medicamentos deve ser sujeita a um controlo adequado e eficaz. Importa, para o efeito, tomar por base os mecanismos de controlo criados pela Directiva 84/450/CEE.
- (49) Os delegados de propaganda médica desempenham um importante papel na promoção dos medicamentos. Importa, por conseguinte, sujeitá-los a determinadas obrigações, nomeadamente a de distribuir à pessoa visitada o resumo das características do produto.

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

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

- (50) As pessoas habilitadas a receitar medicamentos devem ser capazes de exercer essas funções com toda a objectividade, sem serem influenciadas por estímulos financeiros directos ou indirectos.
- (51) Importa que possam ser fornecidas amostras gratuitas de medicamentos, observando determinadas condições restritivas, às pessoas habilitadas a receitar ou fornecer medicamentos, por forma a que se familiarizem com os novos medicamentos e adquiram experiência da sua utilização.
- (52) Embora seja necessário que as pessoas habilitadas a receitar ou fornecer medicamentos disponham de fontes de informação neutras e objectivas sobre os medicamentos disponíveis no mercado, é porém aos Estados-Membros que incumbe adoptar as medidas adequadas para o efeito, em função das suas situações específicas.
- (53) É conveniente que cada empresa que produza ou importe medicamentos crie um dispositivo que permita assegurar que qualquer informação comunicada acerca de um dado medicamento seja conforme com as condições de utilização aprovadas.
- (54) Para continuar a garantir a segurança dos medicamentos disponíveis, é necessário que os sistemas de farmacovigilância da Comunidade sejam continuamente adaptados, por forma a que atendam ao progresso científico e técnico.
- (55) É necessário tomar em consideração as mudanças decorrentes da harmonização internacional das definições e da terminologia e da evolução tecnológica no domínio da farmacovigilância.
- (56) A utilização crescente de redes electrónicas para a transmissão de informação sobre as reacções adversas aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário destina-se a permitir às autoridades competentes partilhar simultaneamente a referida informação.
- (57) A Comunidade está interessada em assegurar a consistência entre os sistemas de farmacovigilância aplicáveis aos medicamentos autorizados centralmente e aos autorizados através de outros procedimentos.
- (58) Além disso, é necessário que os titulares da autorização de introdução no mercado assumam, no que respeita aos medicamentos que introduzam no mercado, a responsabilidade de uma farmacovigilância contínua.
- (59) As medidas necessárias à execução da presente directiva serão aprovadas nos termos da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ⁽¹⁾.

- (60) A Comissão deve poder adoptar todas e quaisquer modificações ao anexo I necessárias à sua adaptação ao progresso científico e técnico.
- (61) A presente directiva não deve prejudicar as obrigações dos Estados-Membros relativas aos prazos de transposição das directivas que figuram na parte B do anexo II,

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINIÇÕES

Artigo 1.º

Para efeitos da presente directiva, entende-se por:

- 1) «Especialidade farmacêutica»:

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

- 2) «Medicamento»:

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

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

- 3) «Substância»:

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

— humana, tal como

o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano,

— animal, tal como

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

— vegetal, tal como

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

— química, tal como

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

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

- 4) «Medicamento imunológico»:
- Qualquer medicamento que consista em vacinas, toxinas, soros ou alergénios:
- a) Vacinas, toxinas ou soros, abrangendo:
- i) os agentes utilizados com vista a provocar uma imunidade activa tais como a vacina anticolérica, a BCG, a vacina antipoliomielítica, a vacina antivariolosa,
- ii) os agentes utilizados com vista a diagnosticar o grau de imunidade, compreendendo nomeadamente a tuberculina, assim como a tuberculina PPD, as toxinas utilizadas para os testes de *Schick* e de *Dick*, a brucelina,
- iii) os agentes utilizados com vista a provocar uma imunidade passiva tais como a antitoxina diftérica, a globulina antivariolosa, a globulina antilinfocitária;
- b) Produtos alergénios tal como qualquer medicamento destinado a identificar ou induzir uma alteração adquirida específica na resposta imunológica a um agente alergénio.
- 5) «Medicamento homeopático»:
- Qualquer medicamento obtido a partir de produtos, substâncias ou composições denominadas matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico homeopático descrito na *Farmacopeia Europeia* ou, quando dela não conste, nas farmacopeias actualmente utilizadas de modo oficial nos Estados-Membros.
- Um medicamento homeopático também pode conter vários princípios.
- 6) «Medicamento radiofarmacêutico»:
- Qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionuclídeos (isótopos radioactivos) destinados a uso médico.
- 7) «Gerador de radionuclídeos»:
- Qualquer sistema que contenha um radionuclídeo genitor específico a partir do qual se produz um radionuclídeo de filiação obtido por eluição ou por outro método e utilizado num medicamento radiofarmacêutico.
- 8) «Kit de radionuclídeos»:
- Qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionuclídeos no medicamento radiofarmacêutico final, normalmente antes da sua administração.
- 9) «Precursor de radionuclídeos»:
- Qualquer outro radionuclídeo produzido para a rotulagem radioactiva de uma outra substância antes da sua administração.
- 10) «Medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos»:
- Medicamentos à base de componentes de sangue preparados industrialmente por estabelecimentos públicos ou privados; tais medicamentos compreendem nomeadamente a albumina, os factores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana.
- 11) «Reacção adversa»:
- Qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na recuperação, correcção ou modificação de funções fisiológicas.
- 12) «Reacção adversa grave»:
- Qualquer reacção adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa ou envolva uma anomalia congénita.
- 13) «Reacção adversa inesperada»:
- Qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade ou consequências não sejam compatíveis com os dados constantes do resumo das características do produto.
- 14) «Relatórios periódicos actualizados de segurança»:
- As comunicações periódicas dos registos referidos no artigo 104.º
- 15) «Estudo de segurança pós-autorização»:
- Um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado.
- 16) «Abuso de medicamentos»:
- A utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas.

17) «Distribuição por grosso de medicamentos»:

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

18) «Dever de serviço público»:

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

19) «Receita médica»:

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

20) «Denominação do medicamento»:

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

21) «Denominação comum»:

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

22) «Dosagem do medicamento»:

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

23) «Acondicionamento primário»:

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

24) «Embalagem externa»:

A embalagem em que o acondicionamento primário é introduzido.

25) «Rotulagem»:

As menções contidas na embalagem externa ou no acondicionamento primário.

26) «Bula»:

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

27) «Agência»:

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

28) «Risco para a saúde pública»:

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

TÍTULO II

ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Artigo 2.º

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

Artigo 3.º

A presente directiva não se aplica:

- 1) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo receita médica destinada a um doente específico (denominados em geral «fórmula magistral»).
- 2) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo as indicações de uma farmacopeia e destinados a serem directamente entregues aos pacientes abastecidos por essa farmácia (denominados em geral «fórmula oficial»).
- 3) Aos medicamentos destinados a experiências de investigação e de desenvolvimento.
- 4) Aos produtos intermédios destinados a uma transformação posterior por um fabricante autorizado.
- 5) Aos radionuclídeos utilizados sob forma de fontes seladas.
- 6) Ao sangue total, ao plasma e às células sanguíneas de origem humana.

Artigo 4.º

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

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

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

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

Artigo 5.º

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

TÍTULO III

INTRODUÇÃO NO MERCADO

CAPÍTULO 1

Autorização de introdução no mercado

Artigo 6.º

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

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

Artigo 7.º

Não é exigida uma autorização de introdução no mercado para os medicamentos radiofarmacêuticos preparados no momento da utilização por uma pessoa ou uma instituição autorizadas, segundo a legislação nacional, a utilizar tais medicamentos num centro de saúde aprovado, e exclusivamente a partir de

geradores de radionuclídeos, de kits de radionuclídeos ou de precursores de radionuclídeos permitidos e em conformidade com as instruções do fabricante.

Artigo 8.º

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

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

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

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Denominação do medicamento;
- c) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento, em termos usuais, com exclusão das fórmulas químicas brutas, e com a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, no caso de existir tal denominação;
- d) Descrição do modo de fabrico;
- e) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;
- f) Posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade;
- g) Se aplicável, fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adoptar no armazenamento do medicamento, na sua administração a doentes e na eliminação de resíduos, bem como indicação de quaisquer riscos potenciais do medicamento para o ambiente;
- h) Métodos de controlo utilizados pelo fabricante (análise qualitativa e quantitativa dos componentes e do produto acabado, ensaios particulares, por exemplo, ensaios de esterilidade, ensaios para pesquisa de substâncias pirotécnicas, pesquisa de metais pesados, ensaios de estabilidade, ensaios biológicos e de toxicidade; controlos sobre os produtos intermédios do fabrico);
- i) Resultado dos ensaios:
 - físico-químicos, biológicos ou microbiológicos,
 - toxicológicos e farmacológicos,
 - clínicos;

⁽¹⁾ JO L 207 de 30.7.1986, p. 1.

- j) Um resumo das características do produto, de acordo com o artigo 11.º, uma ou várias amostras ou reproduções da embalagem externa e do acondicionamento primário do medicamento, assim como a bula;
- k) Um documento que demonstre que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos no seu país;
- l) Cópias de toda e qualquer autorização de introdução no mercado do medicamento em questão emitida por outro Estado-Membro ou país terceiro, bem como uma lista dos Estados-Membros em que se estiver a proceder à análise de pedidos de autorização apresentados nos termos da presente directiva; cópias do resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 11.º, ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro em conformidade com o artigo 21.º; cópias do folheto informativo proposto nos termos do artigo 59.º ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro nos termos do artigo 61.º; informações pormenorizadas sobre toda e qualquer decisão de recusa de autorização, quer na Comunidade quer num país terceiro, e respectiva fundamentação.

Estas informações devem ser actualizadas com regularidade.

Artigo 9.º

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

- uma descrição geral do sistema conjuntamente com uma descrição pormenorizada dos componentes do sistema susceptíveis de afectar a composição ou a qualidade de um preparado do nuclide de filiação,
- as características qualitativas e quantitativas da substância eluída ou sublimada.

Artigo 10.º

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

- a) O requerente não é obrigado a fornecer os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e clínicos se puder demonstrar:
- i) Que o medicamento é essencialmente similar a um medicamento autorizado no Estado-Membro a que se refere o pedido e que o titular da autorização de introdução do medicamento original no mercado consentiu que se recorra, com vista à análise do presente pedido, à documentação toxicológica, farmacológica e/ou clínica que consta do processo do medicamento original,

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

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

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

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

Artigo 11.º

O resumo das características do produto incluirá as seguintes informações:

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

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

3. Forma farmacêutica.
4. Propriedades farmacológicas e, na medida em que estas informações sejam úteis para a utilização terapêutica, elementos de farmacocinética.
5. Informações clínicas:
 - 5.1. Indicações terapêuticas;
 - 5.2. Contra-indicações;
 - 5.3. Reacções adversas (frequência e gravidade);
 - 5.4. Precauções especiais de utilização (nomeadamente informações relativas a quaisquer precauções especiais que devam ser tomadas pelas pessoas que manuseiam o medicamento imunológico e o administram aos pacientes, bem como quaisquer precauções que devem eventualmente ser tomadas pelo paciente);
 - 5.5. Utilização em caso de gravidez e de lactação;
 - 5.6. Interações medicamentosas e outras;
 - 5.7. Posologia e modo de administração para os adultos e, na medida em que tal for necessário, para as crianças;
 - 5.8. Dosagem excessiva (sintomas, medidas de urgência, antídotos);
 - 5.9. Precauções especiais;
 - 5.10. Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas.
6. Informações farmacêuticas:
 - 6.1. Incompatibilidades (maiores);
 - 6.2. Duração da estabilidade, se necessário após reconstituição do medicamento ou quando o acondicionamento primário é aberto pela primeira vez;
 - 6.3. Precauções particulares de conservação;
 - 6.4. Natureza e conteúdo do acondicionamento primário;
 - 6.5. Precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos, caso existam.
7. Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado.
8. Para os medicamentos radiofarmacêuticos, pormenores completos sobre a dosimetria interna das radiações.
9. Para os medicamentos radiofarmacêuticos, instruções complementares pormenorizadas para a preparação extemporânea e o controlo de qualidade desta preparação e, se for caso disso, o período máximo de armaze-

namento durante o qual qualquer preparação intermédia, tal como uma substância eluída ou sublimada ou o medicamento radiofarmacêutico pronto para ser utilizado, corresponde às especificações previstas.

Artigo 12.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que os documentos e informações enumerados no n.º 3, alíneas h) e i), do artigo 8.º e n.º 1 do artigo 10.º, antes de serem apresentados às autoridades competentes, sejam elaborados por peritos que possuam as qualificações técnicas ou profissionais necessárias. Tais documentos e informações serão assinados por esses peritos.
2. Segundo as respectivas qualificações, compete aos peritos:
 - a) Proceder aos trabalhos da sua disciplina (análise, farmacologia e ciências experimentais análogas, clínica) e descrever objectivamente os resultados obtidos (qualitativos e quantitativos);
 - b) Descrever as verificações que fizeram de acordo com o anexo I e informar nomeadamente:
 - quanto ao analista, se o medicamento está de acordo com a composição declarada, concretizando inteiramente os métodos de controlo utilizados pelo fabricante,
 - quanto ao farmacologista ou especialista que possua competência experimental análoga, qual a toxicidade do produto e quais as propriedades farmacológicas verificadas,
 - quanto ao clínico, se pode encontrar nas pessoas tratadas com o medicamento os efeitos correspondentes às informações dadas pelo requerente de acordo com os artigos 8.º e 10.º; se o medicamento é bem tolerado, que posologia aconselha e quais são as eventuais contra-indicações e reacções adversas;
 - c) Justificar o eventual recurso à bibliografia científica detalhada referida no n.º 1, alínea a), subalínea ii), do artigo 10.º nos termos previstos no anexo I.
3. Os relatórios pormenorizados dos peritos constarão do processo que o requerente apresentar às autoridades competentes.

CAPÍTULO 2

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos homeopáticos

Artigo 13.º

1. Os Estados-Membros devem velar por que os medicamentos homeopáticos fabricados e introduzidos no mercado

comunitário sejam registados ou autorizados em conformidade com os artigos 14.º, 15.º e 16.º, excepto quando estes medicamentos estejam abrangidos por um registo ou por uma autorização concedidos de acordo com a legislação nacional até 31 de Dezembro de 1993 (e independentemente da prorrogação desse registo ou dessa autorização após essa data). Cada Estado-Membro deve tomar em devida consideração os registos ou as autorizações já dados por outro Estado-Membro.

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

Artigo 14.º

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

- via de administração oral ou externa,
- ausência de indicações terapêuticas especiais no rótulo ou em qualquer informação relativa ao medicamento,
- grau de diluição que garanta a inocuidade do medicamento; em especial, o medicamento não pode conter nem mais de uma parte por 10 000 da tintura-mãe nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia para as substâncias activas cuja presença num medicamento alopático acarrete a obrigação de apresentar uma receita médica.

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

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

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

Artigo 15.º

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

- denominação científica ou outra denominação constante de uma farmacopeia da(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s), com menção das várias vias de administração, apresentações e graus de diluição que se pretendem registar,
- processo que descreva o modo de obtenção e o controlo da(s) matéria(s)-prima(s) e que fundamente o seu carácter homeopático, com base em bibliografia adequada,
- processo de fabrico e controlo de todas as apresentações e descrição dos métodos de diluição e de dinamização,
- autorização de fabrico dos medicamentos em questão,
- cópia dos registos ou autorizações eventualmente obtidos para os mesmos medicamentos noutros Estados-Membros,
- uma ou mais amostras ou reproduções da embalagem externa e do acondicionamento primário dos medicamentos a registar,
- dados relativos à estabilidade do medicamento.

Artigo 16.º

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

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

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

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

CAPÍTULO 3

Processo relativo à autorização de introdução no mercado

Artigo 17.º

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

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

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

Artigo 18.º

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

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

Artigo 19.º

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

1. Deve verificar a conformidade com o artigo 8.º e com o n.º 1 do artigo 10.º do processo apresentado e examinar se estão preenchidas as condições de concessão da autorização de introdução no mercado.
2. Pode submeter o medicamento, as suas matérias-primas e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros componentes, ao controlo de um laboratório estatal ou de um laboratório designado para o efeito, e certificar-se de que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante e descritos no processo, nos termos do n.º 3, alínea h), do artigo 8.º, são satisfatórios.
3. Pode, se for caso disso, exigir do requerente que complete o processo no que respeita aos elementos referidos no n.º 3 do artigo 8.º e no n.º 1 do artigo 10.º Caso a autoridade competente faça uso desta faculdade, os prazos previstos no artigo 17.º ficam suspensos até que tenham sido fornecidos os dados complementares requeridos. Os referidos prazos são suspensos pelo tempo eventualmente concedido ao requerente para se explicar oralmente ou por escrito.

Artigo 20.º

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

- a) As autoridades competentes verifiquem que os fabricantes e os importadores de medicamentos provenientes de países terceiros estão em condições de realizar o fabrico de acordo com as indicações fornecidas em cumprimento do n.º 3, alínea d), do artigo 8.º e/ou de efectuar os controlos segundo os métodos descritos no processo, em conformidade com o n.º 3, alínea h), do artigo 8.º;
- b) As autoridades competentes possam autorizar os fabricantes e os importadores de medicamentos provenientes de países terceiros, em casos excepcionais e justificados, a mandar realizar por terceiros certas fases do fabrico e/ou certos controlos previstos na alínea a); neste caso, as verificações das autoridades competentes efectuam-se igualmente no estabelecimento designado.

Artigo 21.º

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

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

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

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

Artigo 22.º

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

- a realização de estudos complementares após a concessão da autorização,
- a comunicação de reacções adversas do medicamento.

Estas decisões excepcionais só podem ser tomadas por razões objectivas e verificáveis e devem assentar num dos motivos contemplados na parte IV, secção G, do anexo I.

Artigo 23.º

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

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

Artigo 24.º

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

Artigo 25.º

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

Artigo 26.º

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

- a) Que a especialidade é nociva em condições normais de emprego; ou
- b) Que falta o efeito terapêutico da especialidade ou está insuficientemente comprovado pelo requerente; ou
- c) Que a especialidade não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada.

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

*CAPÍTULO 4***Reconhecimento mútuo das autorizações***Artigo 27.º*

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

livre circulação de medicamentos na Comunidade. O Comité está integrado na Agência.

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

3. O Comité aprovará o seu regulamento interno.

Artigo 28.º

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

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

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

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

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve comunicar à Agência o referido pedido, bem como quais os Estados-Membros envolvidos e as datas de apresentação do pedido, e enviar-lhe uma cópia da autorização concedida pelo Estado-Membro de referência. Deve igualmente enviar à Agência cópias de todas as autorizações de introdução no mercado concedidas por outros Estados-Membros relativamente ao medicamento em questão e mencionar se há ou não um pedido de autorização já em estudo em qualquer Estado-Membro.

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

Artigo 29.º

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

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

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

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

Artigo 30.º

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

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

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

Artigo 31.º

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

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

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

Artigo 32.º

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- o pedido não obedeça aos critérios de autorização,
- ou
- o resumo das características do produto proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 11.º deva ser alterado,
- ou
- a autorização deva ser concedida sob certas condições, atendendo às condições consideradas essenciais para uma utilização racional do medicamento, incluindo a farmacovigilância,
- ou
- deva ser suspensa, alterada ou revogada uma autorização de introdução no mercado.

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

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

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

- a) Um projecto de resumo das características do produto, nos termos do artigo 11.º;
- b) Eventualmente, as condições a que a autorização estiver sujeita na aceção do n.º 4.

Artigo 33.º

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

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

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

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

Artigo 34.º

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

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

Essas adaptações consistem no seguinte:

- excepto nos casos previstos no terceiro parágrafo do artigo 33.º, o parecer do Comité Permanente será dado por escrito,
- os Estados-Membros disporão de, pelo menos, 28 dias para enviar à Comissão observações por escrito sobre o projecto de decisão,
- os Estados-Membros podem solicitar por escrito que o projecto de decisão seja debatido no Comité Permanente, fundamentando pormenorizadamente a sua pretensão.

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

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

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

Artigo 35.º

1. Qualquer pedido do titular da autorização de introdução no mercado destinado a alterar os termos da autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo deve ser apresentado a todos os Estados-Membros que tenham já autorizado o medicamento em questão.

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

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

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

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

Artigo 36.º

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

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

Artigo 37.º

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

Artigo 38.º

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

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

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

Artigo 39.º

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

TÍTULO IV

FABRICO E IMPORTAÇÃO

Artigo 40.º

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

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

Todavia, a autorização não é exigida para as preparações, divisões, alterações de acondicionamento ou apresentação, quando tais operações forem executadas, unicamente tendo em vista a distribuição a retalho, por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente habilitadas nos Estados-Membros a efectuar as ditas operações.

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

Artigo 41.º

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

- Especificar os medicamentos e as formas farmacêuticas a fabricar ou a importar assim como o local do seu fabrico e ou do seu controlo;
- Disponer, para o seu fabrico ou importação, de locais, de equipamento técnico e das possibilidades de controlo apropriadas e suficientes que respondam às exigências legais que o Estado-Membro em causa prevê, tanto do ponto de vista do fabrico e do controlo como da conservação dos medicamentos, nos termos do disposto no artigo 20.º;
- Disponer pelo menos dum pessoa qualificada nos termos do disposto no artigo 48.º

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

Artigo 42.º

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

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

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

Artigo 43.º

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

Artigo 44.º

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

Artigo 45.º

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

Artigo 46.º

O titular da autorização de fabrico deve pelo menos:

- a) Dispor de pessoal que responda às exigências legais previstas pelo Estado-Membro em causa, tanto do ponto de vista do fabrico como dos controlos;
- b) Apenas dispor dos medicamentos autorizados em conformidade com a legislação dos Estados-Membros em causa;
- c) Informar previamente a autoridade competente de qualquer modificação que deseje introduzir nalguma das informações fornecidas nos termos do artigo 41.º; contudo, a autoridade competente será informada sem demora em caso de substituição imprevista da pessoa qualificada referida no artigo 48.º;
- d) Tornar os seus locais, em qualquer altura, acessíveis aos agentes da autoridade competente do Estado-Membro em causa;
- e) Colocar a pessoa qualificada referida no artigo 48.º em condições de cumprir os deveres que lhe incumbem, nomeadamente colocando à sua disposição todos os meios necessários;
- f) Observar os princípios e directrizes de boas práticas de fabrico de medicamentos previstos pelo direito comunitário.

Artigo 47.º

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

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

Artigo 48.º

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

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

Artigo 49.º

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

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

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

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

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

- Física experimental,
- Química geral e inorgânica,

- Química orgânica,
- Química analítica,
- Química farmacêutica, incluindo a análise dos medicamentos,
- Bioquímica geral e aplicada (médica),
- Fisiologia,
- Microbiologia,
- Farmacologia,
- Tecnologia farmacêutica,
- Toxicologia,
- Farmacognosia (matéria médica) (estudo da composição e dos efeitos das substâncias activas naturais de origem vegetal ou animal).

O ensino destas matérias deve ser ministrado por forma a permitir ao interessado assumir as obrigações especificadas no artigo 51.º

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

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

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

Artigo 50.º

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

2. O titular de um diploma, certificado ou outro título que comprove um ciclo de formação universitária ou ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa numa disciplina científica que o habilite a exercer as actividades da pessoa referida no artigo 48.º em conformidade com a legislação desse Estado, pode, sempre que tenha começado a sua formação antes de 21 de Maio de 1975, ser onside-

rado qualificado para assumir nesse Estado o cargo da pessoa referida no artigo 48.º na condição de ter exercido previamente, antes de 21 de Maio de 1985, durante pelo menos dois anos, em uma ou várias empresas titulares de uma autorização de fabrico, actividades de fiscalização da produção e/ou actividades de análise qualitativa e quantitativa das substâncias activas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos sob a autoridade directa de uma pessoa referida no artigo 48.º

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

Artigo 51.º

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

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

Os lotes de medicamentos assim controlados num Estado-Membro ficam dispensados dos controlos referidos no n.º 1, alínea b), quando forem introduzidos no mercado de outro Estado-Membro, acompanhados dos relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada.

2. No caso de medicamentos importados de um país terceiro, quando existam acordos adequados entre a Comunidade e o país exportador que garantam que o fabricante do medicamento aplica normas de boa prática de fabrico, no mínimo equivalentes às fixadas pela Comunidade, e que os controlos referidos na alínea b) do n.º 1 foram efectuados no país exportador, a pessoa qualificada pode ser dispensada da responsabilidade de efectuar tais controlos.

3. Em qualquer caso, e nomeadamente quando os medicamentos forem introduzidos no mercado a pessoa qualificada deve atestar, em livro de registo ou documento equivalente previsto para este efeito, que cada lote de fabrico obedece ao disposto no presente artigo; o referido livro de registo ou documento equivalente deve ser actualizado à medida que as

operações são efectuadas e introduzido à disposição dos agentes da autoridade competente durante um período que respeite as disposições do Estado-Membro em causa e pelo menos durante cinco anos.

Artigo 52.º

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

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

Artigo 53.º

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

TÍTULO V

ROTULAGEM E BULA

Artigo 54.º

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

- a) A designação do medicamento seguida da designação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância activa e a sua designação seja ou não um nome de fantasia; caso existam para um medicamento várias apresentações e/ou dosagens distintas, a apresentação e/ou a dosagem (se for caso disso, para lactentes, crianças, adultos) devem constar da designação do medicamento;
- b) A composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas por unidade de administração ou, em função do modo de administração, para um volume ou peso determinados, expressa em termos das designações comuns;
- c) A apresentação e conteúdo em peso, volume ou unidades de administração;
- d) A lista dos excipientes com acção ou efeito notórios previstos nas directrizes publicadas por força do artigo 65.º No entanto, se se tratar de um produto injectável, de uma preparação tópica ou de um colírio, devem ser mencionadas todas as substâncias;
- e) O modo e, se necessário, a via de administração;
- f) Uma advertência especial indicando que o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças;

- g) Uma advertência especial, se for necessária, para o medicamento em causa;
- h) O prazo de validade explícito (mês/ano);
- i) Os cuidados específicos de conservação, se for caso disso;
- j) Os cuidados específicos quanto à eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos detritos provenientes desses medicamentos, se for caso disso;
- k) O nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado;
- l) O número da autorização de introdução no mercado;
- m) O número do lote de fabrico;
- n) A indicação de utilização para os medicamentos de auto-medicação.

Artigo 55.º

1. Os acondicionamentos primários não referidos nos n.ºs 2 e 3 devem conter as menções previstas nos artigos 54.º e 62.º
2. Quando contidos em embalagens externas em conformidade com o disposto nos artigos 54.º e 62.º, os acondicionamentos primários sob a forma de *blísters* devem incluir, pelo menos, as seguintes menções:
 - a designação do medicamento tal como prevista na alínea a) do artigo 54.º,
 - o nome do titular da autorização de introdução no mercado,
 - o prazo de validade,
 - o número do lote de fabrico.
3. Os pequenos acondicionamentos primários em que seja impossível mencionar as informações previstas nos artigos 54.º e 62.º devem incluir, pelo menos, as seguintes menções:
 - a designação do medicamento e, se necessário, a dosagem e a via de administração,
 - o modo de administração,
 - o prazo de validade,
 - o número de lote de fabrico,
 - o conteúdo em peso, volume ou unidades.

Artigo 56.º

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

Artigo 57.º

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

- do preço do medicamento,
- das condições de reembolso pelos organismos de segurança social,
- do regime jurídico de fornecimento ao doente, em conformidade com o título VI,
- da identificação e da autenticidade do medicamento.

Artigo 58.º

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

Artigo 59.º

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

- a) No que respeita à identificação do medicamento:
- a designação do medicamento seguida da designação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância activa e a sua designação seja um nome de fantasia. Caso existam para um medicamento várias apresentações e/ou dosagens distintas, a apresentação e/ou dosagem (por exemplo, lactentes, crianças, adultos) devem constar da designação do medicamento,
 - a composição qualitativa completa (em substâncias activas e excipientes), bem como a composição quantitativa em substâncias activas, utilizando as designações comuns, para cada apresentação do medicamento,
 - a apresentação e o conteúdo em peso, volume ou unidade de administração para cada apresentação do medicamento,
 - a categoria fármaco-terapêutica ou o tipo de actividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente,
 - o nome e o endereço do titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante;

b) As indicações terapêuticas;

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

- contra-indicações,
- precauções de utilização adequadas,
- interacções medicamentosas e outras (por exemplo: álcool, tabaco, alimentos) susceptíveis de afectar a acção do medicamento,
- advertências especiais;

Esta enumeração deve:

- ter em conta a situação especial de certas categorias de utilizadores (crianças, mulheres grávidas ou que estejam a amamentar, idosos, pessoas com determinadas patologias específicas),
- mencionar, se for caso disso, os possíveis efeitos do tratamento na capacidade de conduzir veículos ou de manipular determinadas máquinas,
- incluir uma lista dos excipientes cujo conhecimento seja importante para uma utilização eficaz e segura do medicamento e que esteja prevista nas directrizes publicadas por força do artigo 65.º;

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

- a posologia,
- o modo e, se necessário, a via de administração,
- a frequência de administração, especificando, se necessário, o momento em que o medicamento pode ou deve ser administrado,

e, se for caso disso, em função da natureza do produto:

- a duração do tratamento, quando deva ser limitada,
- as medidas a tomar em caso de hiperdosagem (por exemplo, sintomas, tratamento de urgência),
- a atitude a adoptar, caso não tenham sido administradas uma ou mais doses,
- a indicação, se necessário, de que existe o risco de um síndrome de privação;

e) Uma descrição das reacções adversas que podem manifestar-se aquando da utilização normal do medicamento e, se necessário, as medidas a tomar. O doente deve ser expres-

samente convidado a comunicar ao seu médico ou farmacêutico qualquer reacção adversa não descrita na bula;

- f) Uma chamada de atenção para o prazo de validade inscrito na embalagem, que inclua:
- uma advertência quanto aos perigos de não ser respeitado esse prazo,
 - se for caso disso, precauções específicas relativas à conservação,
 - se for caso disso, uma advertência contra certos sinais visíveis de deterioração;
- g) A data em que a bula foi revista pela última vez.

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

Artigo 60.º

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

Artigo 61.º

1. Aquando do pedido de autorização de introdução no mercado, devem ser submetidas às autoridades competentes para a autorização de introdução no mercado uma ou mais amostras ou reprodução da embalagem externa e do acondicionamento primário, bem como o projecto da bula.

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

3. Qualquer projecto de alteração de um elemento da rotulagem ou da bula abrangido pelo presente título e que não esteja relacionado com o resumo das características do produto será submetido à apreciação das autoridades competentes para a autorização de introdução no mercado. Caso estas não se pronunciem contra o projecto de alteração no prazo de 90 dias a contar da data de apresentação do pedido, o requerente pode introduzir as alterações.

4. O facto de a autoridade competente não se opor à introdução do medicamento no mercado, nos termos do n.º 2, ou à alteração da rotulagem ou da bula, nos termos do n.º 3, não afecta a responsabilidade civil do fabricante nem, se for caso disso, do titular da autorização de introdução no mercado.

Artigo 62.º

A embalagem externa e a bula podem incluir sinais ou imagens destinados a explicitar certas informações mencionadas no artigo 54.º e no n.º 1 do artigo 59.º, bem como outras informações compatíveis com o resumo das características do produto e úteis para a educação sanitária, sendo excluído todo e qualquer elemento de carácter publicitário.

Artigo 63.º

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

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

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

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

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

Artigo 64.º

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

Artigo 65.º

Se necessário, a Comissão publicará directrizes relativas, nomeadamente:

- à formulação de certas advertências especiais, no que respeita a determinadas categorias de medicamentos,
- às necessidades específicas de informações relativas à automedicação,
- à legibilidade das menções inscritas na rotulagem ou na bula,

- aos métodos de identificação e autenticação dos medicamentos,
- à lista dos excipientes que devem constar da rotulagem dos medicamentos, bem como ao modo de indicação dos referidos excipientes.

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

Artigo 66.º

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

2. O rótulo da blindagem de protecção deve incluir as especificações referidas no artigo 54.º. Além disso, a rotulagem da blindagem de protecção deve fornecer todas as explicações relativas aos códigos utilizados no recipiente e, se for caso disso, indicar, para uma hora e data determinadas, a quantidade de radioactividade por dose ou por recipiente e o número de cápsulas ou, para os líquidos, o número de mililitros contidos no recipiente.

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

- o número ou código do medicamento incluindo a designação ou o símbolo químico do radionuclídeo,
- a identificação do lote e data de validade,
- o símbolo internacional da radioactividade,
- o nome do fabricante,
- a quantidade de radioactividade tal como especificado no n.º 2.

Artigo 67.º

A autoridade competente deve verificar a inclusão de um folheto de instruções pormenorizadas no acondicionamento em embalagem de medicamentos radiofarmacêuticos, geradores de radionuclídeos, kits de radionuclídeos ou precursores de radionuclídeos. O texto do folheto deve ser estabelecido em conformidade com as disposições do artigo 59.º O folheto deve, também, incluir quaisquer precauções a tomar pelo utilizador e pelo paciente durante a preparação e a administração do medicamento e as precauções especiais para eliminar a embalagem e o seu conteúdo não utilizado.

Artigo 68.º

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

Artigo 69.º

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

- denominação científica da(s) matéria(s)-prima(s), seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos da farmacopeia adoptada, de acordo com o n.º 5 do artigo 1.º,
- nome e endereço do titular do registo e, se for caso disso, do fabricante,
- modo de administração e, se necessário, via de administração,
- prazo de validade explícito (mês, ano),
- forma farmacêutica,
- capacidade do modelo para venda,
- precauções específicas de conservação, se for caso disso,
- advertência especial no caso de o medicamento assim o exigir,
- número do lote de fabrico,
- número de registo,
- «medicamento homeopático sem indicações terapêuticas aprovadas»,
- aviso aconselhando o paciente a consultar o médico se persistirem os sintomas durante a utilização do medicamento.

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

- do preço do medicamento,
- das condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

TÍTULO VI

CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Artigo 70.º

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

- medicamento sujeito a receita médica,
- medicamento não sujeito a receita médica.

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

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

- a) Medicamentos de receita médica renovável ou não;
- b) Medicamentos para os quais é obrigatória uma receita médica especial;
- c) Medicamentos de receita médica restrita, reservados a certos meios especializados.

Artigo 71.º

1. Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que:

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

ou

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

ou

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

ou

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

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

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

ou

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

ou

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

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

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

ou

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

ou

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

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

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

b) A outras condições de utilização que tenha determinado.

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

Artigo 72.º

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

Artigo 73.º

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

Artigo 74.º

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

Artigo 75.º

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

TÍTULO VII

DISTRIBUIÇÃO POR GROSSO DE MEDICAMENTOS*Artigo 76.º*

Sem prejuízo do artigo 6.º, os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que, no seu território, apenas sejam distribuídos medicamentos para os quais tenha sido emitida uma autorização de introdução no mercado conforme ao direito comunitário.

Artigo 77.º

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

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

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

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

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

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

7. Sempre que um Estado-Membro considerar, no que respeita ao titular de uma autorização concedida nos termos do n.º 1 por outro Estado-Membro, que não se verificam ou deixaram de se verificar as condições de autorização, informará

imediatamente desse facto a Comissão e o outro Estado-Membro. Este deve adoptar todas as medidas necessárias e comunicar à Comissão e ao primeiro Estado-Membro as decisões adoptadas e os motivos dessas decisões.

Artigo 78.º

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

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

Artigo 79.º

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

- a) Dispor de locais, instalações e equipamentos adaptados e suficientes, por forma a assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos;
- b) Dispor de pessoal, nomeadamente de uma pessoa responsável, como tal designada e qualificada, que preencha as condições previstas na legislação do Estado-Membro em causa;
- c) Comprometer-se a cumprir as obrigações que lhe incumbem por força do artigo 80.º

Artigo 80.º

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

- a) Possibilitar a todo o tempo o acesso aos locais, instalações e equipamentos referidos na alínea a) do artigo 79.º aos agentes responsáveis pela sua inspecção;
- b) Aproveisionar-se de medicamentos apenas junto de pessoas que possuam a autorização de distribuição ou estejam dispensadas dessa autorização por força do n.º 3 do artigo 77.º;
- c) Apenas fornecer medicamentos a pessoas que possuam a autorização de distribuição ou estejam habilitadas a fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro em causa;

- d) Dispor de um plano de emergência que permita a execução efectiva de uma acção de retirada do mercado ordenada pelas autoridades competentes ou encetada em cooperação com o fabricante do medicamento em questão ou com o titular da autorização de introdução do referido medicamento no mercado;
- e) Conservar documentação, sob a forma de facturas de compra e venda, informatizada ou sob qualquer outra forma que, em relação a qualquer transacção de entrada e saída, contenha, no mínimo, as seguintes informações:
- a data,
 - a designação do medicamento,
 - a quantidade recebida ou fornecida,
 - os nome e endereço do fornecedor ou do destinatário, consoante o caso;
- f) Manter a documentação referida na alínea e) à disposição das autoridades competentes para efeitos de inspecção, durante um período de cinco anos;
- g) Observar os princípios e directrizes relativos às boas práticas de distribuição previstas no artigo 84.º

Artigo 81.º

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

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

Artigo 82.º

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

- a data,
- a designação e a apresentação do medicamento,
- a quantidade fornecida,
- os nomes e endereços do fornecedor e do destinatário.

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

Artigo 83.º

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

- de substâncias narcóticas ou psicotrópicas no seu território,
- de medicamentos derivados do sangue,
- de medicamentos imunológicos,
- de medicamentos radiofarmacêuticos.

Artigo 84.º

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

Artigo 85.º

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

TÍTULO VIII

PUBLICIDADE

Artigo 86.º

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

- a publicidade dos medicamentos junto do público em geral,
- a publicidade dos medicamentos junto das pessoas habilitadas a receitá-los ou a fornecê-los,
- a visita de delegados de propaganda médica a pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos,
- o fornecimento de amostras de medicamentos,

⁽¹⁾ JO L 187 de 9.6.1975, p. 23.

- o incentivo à prescrição ou ao fornecimento de medicamentos, através da concessão, oferta ou promessa de benefícios pecuniários ou em espécie, excepto quando o seu valor intrínseco seja insignificante,
- o patrocínio de reuniões de promoção a que assistam pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos,
- o patrocínio de congressos científicos em que participem pessoas habilitadas a receitar ou a fornecer medicamentos, nomeadamente a tomada a cargo das respectivas despesas de deslocação e estadia nessa ocasião.

2. O presente título não abrange:

- a rotulagem e a bula dos medicamentos que são abrangidos pelo título V,
- a correspondência, eventualmente acompanhada de qualquer documento não publicitário, necessária para dar resposta a uma pergunta específica sobre determinado medicamento,
- as informações concretas e os documentos de referência relativos por exemplo, às mudanças de embalagem, às advertências sobre os efeitos secundários no âmbito da farmacovigilância, bem como aos catálogos de venda e às listas de preços, desde que não contenham qualquer informação sobre o medicamento,
- as informações relativas à saúde humana ou a doenças humanas, desde que não façam referência, ainda que indirecta, a um medicamento.

Artigo 87.º

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

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

3. A publicidade dos medicamentos:

- deve fomentar a utilização racional dos medicamentos, apresentando-os de modo objectivo e sem exagerar as suas propriedades,
- não pode ser enganosa.

Artigo 88.º

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

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

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

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

2. Podem ser objecto de publicidade junto do público em geral os medicamentos que, dada a sua composição e finalidade, sejam previstos e concebidos para serem utilizados sem intervenção médica para efeitos de diagnóstico, prescrição ou vigilância do tratamento, e se necessário com o conselho do farmacêutico.

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

- tuberculose,
- doenças venéreas,
- outras doenças infecciosas graves,
- cancro e outras doenças tumorais,
- insónia crónica,
- diabetes e outras doenças do metabolismo.

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

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

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

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

Artigo 89.º

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

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

b) Incluir, no mínimo:

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

- as informações indispensáveis à adequada utilização do medicamento,
- um convite explícito e legível à leitura atenta das instruções que constam da bula ou da embalagem externa, consoante o caso.

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

Artigo 90.º

A publicidade de um dado medicamento junto do público em geral não pode incluir qualquer elemento que:

- a) Possa fazer crer supérflua a consulta médica ou a intervenção cirúrgica, nomeadamente através da sugestão de um diagnóstico ou da preconização de um tratamento por correspondência;
- b) Sugira uma garantia da acção do medicamento, sem reacções adversas, com resultados superiores ou equivalentes aos de outro tratamento ou medicamento;
- c) Sugira que o estado normal de saúde da pessoa pode ser melhorado através da utilização do medicamento;
- d) Sugira que o estado normal de saúde da pessoa pode ser prejudicado caso o medicamento não seja utilizado; esta proibição não se aplica às campanhas de vacinação referidas no n.º 4 do artigo 88.º;
- e) Se destine exclusiva ou principalmente a crianças;
- f) Faça referência a uma recomendação formulada por um cientista, um profissional da saúde ou uma pessoa que, embora não sendo cientista nem profissional da saúde, possa, pela sua celebridade, incitar ao consumo de medicamentos;
- g) Trate o medicamento como género alimentício, produto cosmético ou qualquer outro produto de consumo;
- h) Sugira que a segurança ou a eficácia do medicamento se deve ao facto de se tratar de uma substância natural;
- i) Possa induzir, por uma descrição ou representação detalhada da anamnese, a um falso autodiagnóstico;
- j) Se refira de forma abusiva, assustadora ou enganosa a atestações de cura;

- k) Utilize de forma abusiva, assustadora ou enganosa representações visuais das alterações do corpo humano causadas por doenças ou lesões, ou da acção de um medicamento no corpo humano ou em partes do corpo humano;
- l) Refira que o medicamento recebeu uma autorização de introdução no mercado.

Artigo 91.º

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

- as informações essenciais compatíveis com o resumo das características do produto,
- a classificação do medicamento para efeitos de fornecimento.

Os Estados-Membros podem exigir, além disso, que esta publicidade inclua o preço de venda ou a tarifa indicativa das várias formas de apresentação e as condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

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

Artigo 92.º

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

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

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

Artigo 93.º

1. Os delegados de propaganda médica devem ser adequadamente formados pela firma que os emprega e dispor de conhecimentos científicos bastantes para que possam fornecer informações precisas e tão completas quanto possível sobre os medicamentos que apresentam.

2. Em cada uma das visitas, os delegados de informação médica devem apresentar à pessoa visitada ou colocar à sua disposição, quanto a cada um dos medicamentos que apresentem, o resumo das características do produto, completado, quando a legislação do Estado-Membro o permita, pelas informações sobre o preço e as condições de reembolso pelos organismos de segurança social.

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

Artigo 94.º

1. No âmbito da promoção de medicamentos junto das pessoas habilitadas para os receitar ou fornecer, é proibido conceder, oferecer ou prometer a essas pessoas quaisquer prémios, benefícios pecuniários ou benefícios em espécie, excepto quando se trate de objectos de valor insignificante e não estejam relacionados com a prática da medicina ou da farmacologia.

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

3. As pessoas habilitadas a receitar ou fornecer medicamentos não podem solicitar nem aceitar qualquer dos incentivos proibidos por força do n.º 1 ou contrários ao n.º 2.

4. As medidas ou práticas comerciais existentes nos Estados-Membros em matéria de preços, margens e descontos não são afectadas pelos n.ºs 1, 2 e 3.

Artigo 95.º

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

Artigo 96.º

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

- a) Um número limitado de amostras de cada medicamento por ano e por pessoa habilitada a receitar;
- b) Cada fornecimento de amostras deve ter por base um pedido escrito, datado e assinado, proveniente da pessoa habilitada a receitar;

- c) As entidades que fornecem as amostras devem criar um sistema adequado de controlo e de responsabilização;
- d) As amostras devem ser idênticas à mais pequena das embalagens comercializadas;
- e) As amostras devem conter a menção «amostra médica gratuita — venda proibida» ou qualquer outra indicação de significado análogo;
- f) As amostras devem ser acompanhadas de um exemplar do resumo das características do produto;
- g) Não pode ser fornecida qualquer amostra de medicamentos contendo psicotrópicos ou estupefacientes, nos termos das convenções internacionais, como a Convenção das Nações Unidas de 1961 e 1971.

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

Artigo 97.º

1. Os Estados-Membros velarão por que existam meios adequados e eficazes para o controlo da publicidade dos medicamentos. Esses meios, que podem basear-se num sistema de controlo prévio, devem sempre incluir disposições nos termos das quais as pessoas ou organizações que, de acordo com a legislação nacional, tenham um interesse legítimo na proibição de publicidade incompatível com o presente título, possam intentar uma acção judicial contra essa publicidade ou submeter essa publicidade à apreciação de um órgão administrativo competente, quer para deliberar sobre as queixas quer para prosseguir as acções judiciais adequadas.

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

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

ou

— a proibir tal publicidade ou dar início aos procedimentos adequados para ordenar a proibição da publicidade enganosa quando ela não tenha ainda sido levada ao conhecimento do público, mas quando a sua publicação esteja eminente,

mesmo na ausência de prova de ter havido uma perda ou prejuízo real ou de uma intenção ou negligência da parte do anunciante.

3. Os Estados-Membros devem prever que as medidas referidas no n.º 2 possam ser tomadas no âmbito de um processo acelerado quer com efeito provisório, quer com efeito definitivo.

Incumbe a cada Estado-Membro determinar a opção escolhida de entre as duas opções previstas no primeiro parágrafo.

4. Os Estados-Membros podem conferir aos tribunais ou aos órgãos administrativos os poderes que os habilitem, tendo em vista eliminar os efeitos persistentes de uma publicidade enganosa cuja cessação tenha sido ordenada por decisão definitiva:

- a exigir a publicação dessa decisão, no todo ou em parte, na forma que considerarem adequada,
- a exigir a publicação de um comunicado rectificativo.

5. Os n.ºs 1 a 4 não excluem o controlo voluntário da publicidade dos medicamentos por organismos de auto-regulamentação nem o recurso a tais organismos, caso haja processos perante esses organismos, para além dos de ordem judicial ou administrativa previstos no n.º 1.

Artigo 98.º

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

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

- manter à disposição ou comunicar às autoridades ou órgãos responsáveis pelo controlo da publicidade farmacêutica um exemplar de toda a publicidade realizada pela sua empresa, acompanhado de uma ficha que mencione os destinatários, o modo de difusão e a data da primeira difusão,
- certificar-se de que a publicidade farmacêutica efectuada pela sua empresa observa as disposições do presente título,
- verificar se os delegados de propaganda médica ao serviço da sua empresa são adequadamente formados e respeitam as obrigações que lhes incumbem nos termos dos n.ºs 2 e 3 do artigo 93.º,
- fornecer às autoridades ou aos órgãos responsáveis pelo controlo da publicidade farmacêutica as informações e a assistência de que carecem para o exercício das suas competências,
- zelar por que as decisões adoptadas pelas autoridades ou pelos órgãos responsáveis pelo controlo da publicidade farmacêutica sejam imediata e inteiramente respeitadas.

Artigo 99.º

Os Estados-Membros tomarão as medidas adequadas para garantir a aplicação de todas as disposições do presente título e

estabelecerão, nomeadamente, as sanções a aplicar em caso de infracção às disposições adoptadas para execução do presente título.

Artigo 100.º

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

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

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

TÍTULO IX

FARMACOVIGILÂNCIA

Artigo 101.º

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

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

Artigo 102.º

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

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

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

Artigo 103.º

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

A essa pessoa incumbe:

- a) Criar e gerir um sistema que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas ao pessoal e aos delegados de informação da empresa seja recolhida, avaliada e coligida a fim de estar disponível em pelo menos um lugar determinado;
- b) Preparar e submeter às autoridades competentes os relatórios previstos no artigo 104.º, na forma por elas determinada, em conformidade com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 106.º;
- c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes de informações adicionais necessárias à avaliação das vantagens e dos riscos de um medicamento, incluindo informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição do medicamento em questão.
- d) Fornecer às autoridades competentes quaisquer outros dados relevantes para a avaliação dos riscos e benefícios de um medicamento, nomeadamente dados adequados sobre estudos de segurança pós-autorização.

Artigo 104.º

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 105.º

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

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

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

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

Artigo 106.º

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

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

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

Artigo 107.º

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

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

Artigo 108.º

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

TÍTULO X**NORMAS ESPECIAIS RELATIVAS A MEDICAMENTOS DERIVADOS DO SANGUE E DO PLASMA HUMANOS****Artigo 109.º**

1. No que se refere à utilização do sangue ou do plasma humanos enquanto matérias-primas para o fabrico de medicamentos, os Estados-Membros tomarão as medidas necessárias para evitar a transmissão de doenças infecciosas. Na medida em que isso seja abrangido pelas alterações previstas no n.º 1 do artigo 121.º, estas medidas devem incluir, além da aplicação das monografias da *Farmacopeia Europeia* relativas ao sangue e ao plasma, as medidas recomendadas pelo Conselho da Europa

e pela Organização Mundial da Saúde, nomeadamente em matéria de selecção e controlo dos dadores de sangue e de plasma.

2. Os Estados-Membros tomarão as medidas necessárias para que os dadores e os centros de recolha de sangue e de plasma sejam sempre perfeitamente identificáveis.

3. Todas as garantias de segurança mencionadas nos n.ºs 1 e 2 devem igualmente ser asseguradas pelos importadores de sangue e de plasma humanos provenientes de países terceiros.

Artigo 110.º

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

TÍTULO XI**FISCALIZAÇÃO E SANÇÕES****Artigo 111.º**

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

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

- a) Proceder à inspecção dos estabelecimentos de fabrico e de comércio assim como dos laboratórios encarregados pelo titular da autorização de fabrico de efectuar controlos nos termos do artigo 20.º;
- b) Colher amostras;
- c) Tomar conhecimento de todos os documentos que se reportem ao objecto das inspecções, com reserva das disposições em vigor nos Estados-Membros a 21 de Maio de 1975, que limitem esta faculdade no que respeita à descrição do modo de preparação.

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

3. Após cada uma das inspecções mencionadas no n.º 1, os agentes da autoridade competente apresentarão um relatório sobre a observância, por parte do fabricante, dos princípios e

das directrizes de boas práticas de fabrico referidos no artigo 47.º O teor desses relatórios será comunicado ao fabricante sujeito a inspecção.

Artigo 112.º

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

Artigo 113.º

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

Artigo 114.º

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

- de uma vacina viva,
- de um medicamento imunológico utilizado na imunização primária de crianças de tenra idade ou de grupos de risco,
- de um medicamento imunológico utilizado nos programas de imunização no domínio da saúde pública, ou
- de um medicamento imunológico novo ou fabricado com a ajuda de técnicas novas ou modificadas, ou que apresentem um carácter de novidade para determinado fabricante, durante um período transitório normalmente fixado na autorização de introdução no mercado,

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

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

Artigo 115.º

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

Artigo 116.º

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

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

Artigo 117.º

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

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

ou

- b) Houver ausência de efeito terapêutico do medicamento;

ou

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

ou

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

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

Artigo 118.º

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

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

Artigo 119.º

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

TÍTULO XII

COMITÉ PERMANENTE

Artigo 120.º

As alterações necessárias para adaptar o anexo I ao progresso científico e técnico serão adoptadas nos termos do n.º 2 do artigo 121.º

Artigo 121.º

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

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

O prazo previsto no n.º 6 do artigo 5.º da Decisão 1999/468/CE é de três meses.

3. O Comité Permanente aprovará o seu regulamento interno.

TÍTULO XIII

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 122.º

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

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

Artigo 123.º

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

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

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

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

Artigo 124.º

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

Artigo 125.º

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

As decisões devem ser notificadas ao interessado com a indicação dos meios de recurso previstos na legislação em vigor e do prazo dentro do qual o recurso pode ser interposto.

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

Artigo 126.º

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

Qualquer decisão de suspensão de fabrico ou de importação de medicamentos provenientes de países terceiros, de proibição de fornecimento e de retirada do mercado dum medicamento apenas pode ser tomada com fundamento nos motivos enumerados nos artigos 117.º e 118.º

Artigo 127.º

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

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

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

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

TÍTULO XIV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 128.º

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

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

Artigo 129.º

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

Artigo 130.º

Os Estados-Membros são destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 6 de Novembro de 2001.

Pelo Parlamento Europeu

A Presidente

N. FONTAINE

Pelo Conselho

O Presidente

D. REYNDEERS

ANEXO I

NORMAS E PROTOCOLOS ANALÍTICOS, TÓXICO-FARMACOLÓGICOS E CLÍNICOS EM MATÉRIA DE ENSAIOS DE MEDICAMENTOS

INTRODUÇÃO

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 quatro partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atendendo às directrizes publicadas pela Comissão no volume 2 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia (Informações aos requerentes de autorizações de comercialização de medicamentos para uso humano nos Estados-Membros da Comunidade Europeia)*.

Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às directrizes comunitárias relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos publicadas pela Comissão no volume 3 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia* e nos seus suplementos: *Directrizes quanto à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano*.

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 pertinentes respeitantes a qualquer teste ou ensaio fármaco-toxicológico ou clínico do medicamento incompleto ou interrompido. Além disso, por forma a monitorar a avaliação risco/benefício após a concessão da autorização de introdução no mercado, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer alterações dos dados constantes do processo, novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância.

O presente anexo inclui pontos de carácter geral, cujas disposições se aplicam a todas as categorias de medicamentos, bem como disposições especiais adicionais, relativas aos medicamentos radiofarmacêuticos ou aos medicamentos biológicos tais como os medicamentos imunológicos, os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos. Os requisitos específicos adicionais aplicáveis aos medicamentos biológicos são-no também aos medicamentos obtidos através dos processos constantes da parte A e do primeiro travessão da parte B do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

Os Estados-Membros devem assegurar que todos os testes em animais decorram em conformidade com a Directiva 86/609/CEE do Conselho, de 24 de Novembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à protecção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos ⁽¹⁾.

PARTE 1

RESUMO DO PROCESSO**A. Dados administrativos**

O medicamento objecto de pedido deve ser identificado através da respectiva denominação e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da forma farmacêutica, modo de administração, dose e apresentação final, incluindo a embalagem.

Deve indicar-se o nome e morada do requerente, bem como do(s) fabricante(s), e instalações envolvidos nas várias fases de fabrico [incluindo o fabricante do produto acabado e o(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s)] e, se aplicável, o nome e morada do importador.

O requerente deve indicar o número de volumes de documentação de apoio ao pedido e, caso aplicável, quais as amostras fornecidas.

Devem ser anexados aos dados administrativos cópias da autorização de fabrico, em conformidade com o artigo 40.º, bem como uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do produto, em conformidade com o artigo 11.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, e uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

B. Resumo das características do produto

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

⁽¹⁾ JO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

Além disso, o requerente deve fornecer amostras ou cópias da embalagem, rótulos e bulas do medicamento em questão.

C. Relatórios dos peritos

Em conformidade com o n.º 2 do artigo 12.º, devem ser apresentados relatórios de peritos relativos, respectivamente, à documentação química, farmacêutica, biológica, fármaco-toxicológica e clínica.

Os relatórios de peritos devem consistir numa avaliação crítica da qualidade do medicamento e dos estudos efectuados no animal e em seres humanos, bem como realçar todos os dados pertinentes para a avaliação. Devem ser redigidos por forma a que o leitor compreenda claramente as propriedades, a qualidade, a especificação proposta e os métodos de controlo, a segurança, a eficácia, as vantagens e os inconvenientes do medicamento.

Todos os dados importantes devem ser resumidos num apêndice ao relatório do perito, tanto quanto possível sob a forma de quadros ou gráficos. Do relatório do perito e dos resumos devem constar referências à informação contida na documentação de base.

Os relatórios dos peritos devem ser elaborados por pessoas adequadamente qualificadas e experientes. Devem ser assinados e datados pelo perito e conter em anexo uma descrição sucinta das habilitações, formação e actividade profissional do mesmo. Devem ser declaradas relações profissionais entre o perito e o requerente.

PARTE 2

TESTES QUÍMICOS, FARMACÊUTICOS E BIOLÓGICOS DE MEDICAMENTOS

Todos os procedimentos analíticos devem corresponder aos progressos científicos do momento e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todos os procedimentos analíticos devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em testes de controlo efectuados a pedido da autoridade competente; quaisquer instrumentos ou equipamentos susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de fabrico. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-Membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

A. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do disposto no do n.º 3, alínea c), do artigo 8.º, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1. Composição qualitativa

1.1. Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição de:

- substância(s) activa(s),
- componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar, aromatizantes, etc.,
- componente(s) destinados a serem ingeridos ou administrados ao paciente que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos — cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas rectais, etc.

Estas informações devem ser completadas por quaisquer dados pertinentes relativos ao recipiente e, caso aplicável, ao respectivo modo de fecho, bem como por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento irá ser utilizado ou administrado e que serão fornecidos junto com o medicamento.

1.2. No que respeita aos kits radiofarmacêuticos, que devem ser radiomarcados após serem fornecidos pelo fabricante, considera-se substância activa o componente da formulação destinado a transportar ou ligar o radionuclídeo. Deve ser indicada a fonte do radionuclídeo. Devem ser igualmente especificados quaisquer compostos essenciais para a marcação.

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

2. Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do n.º 3, alínea c), do artigo 8.º da presente directiva:
- 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 da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,
 - no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes,
 - no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações do Estados-Membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração ⁽¹⁾.

3. *Composição quantitativa*

- 3.1. Por forma a especificar a «composição quantitativa» das substâncias activas dos medicamentos, importa, dependendo da apresentação farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume de cada substância activa.

Especificar-se-ão as unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, deverá utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma a que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a actividade da substância.

Sempre que possível, deve especificar-se a actividade biológica por unidade de massa.

Há que acrescentar a esta informação:

- no que respeita às preparações injectáveis, a massa ou as unidades de actividade biológica de cada substância activa contida no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável, se aplicável após reconstituição,
 - no que respeita aos medicamentos administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidos no número de gotas correspondente a um mililitro ou a um grama da preparação,
 - no que respeita aos xaropes, emulsões, granulados e outras apresentações terapêuticas administradas através de quantidades bem determinadas, a massa ou as unidade de actividade biológica de cada substância activa por medida.
- 3.2. As substâncias activas presentes na forma de compostos ou derivados devem ser descritas quantitativamente através da respectiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das fracções activas da molécula.
- 3.3. No que respeita aos medicamentos com uma substância activa objecto de um primeiro pedido de autorização de introdução no mercado num dos Estados-Membros, a composição quantitativa de uma substância activa que seja um sal ou hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da ou das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente utilizados nos Estados-Membros deve ser expressa na mesma forma no que respeita à mesma substância activa.
- 3.4. No que respeita aos alergénios, a composição quantitativa deve ser expressa em unidades de actividade biológica, excepto no que respeita aos alergénios bem conhecidos, em que a concentração pode ser expressa através da unidade de massa/volume.
- 3.5. O requisito nos termos do qual se deve exprimir o teor das substâncias activas em termos da massa das fracções activas, constante do ponto 3.3., pode não ser aplicável aos produtos radiofarmacêuticos. No que respeita aos radionuclídeos, a radioactividade deve ser expressa em bequerel numa dada data e, se necessário, numa dada hora, com referência ao fuso horário. Deve especificar-se o tipo de radiação.

4. *Desenvolvimento de medicamentos*

- 4.1. A escolha da composição, dos componentes, do recipiente e a função prevista dos excipientes no produto acabado devem ser justificadas e apoiadas por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico.

⁽¹⁾ JO L 11 de 14.1.1978, p. 18. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pelo Acto de Adesão de 1985.

- 4.2. No que respeita aos medicamentos radiofarmacêuticos, devem ser especificadas a pureza química/radioquímica e a sua relação com a biodistribuição.

B. Descrição do modo de fabrico

1. A descrição do modo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força do n.º 3, alínea d), 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, por forma a que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas eram susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as garantias da homogeneidade do produto acabado,
- a fórmula real de fabrico e elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipiente serem especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacêutica o torne necessário; deve ser feita menção às substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico. Deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem,
- indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a sua necessidade para o controlo da qualidade 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 esterilizados, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados.

2. No que respeita aos kits radiofarmacêuticos, a descrição do modo de fabrico deve também abranger informações relativas ao fabrico do kit e ao respectivo tratamento final recomendado com vista à produção do medicamento radioactivo.

No que respeita aos radionuclídeos, devem descrever-se as reacções nucleares envolvidas.

C. Controlo das matérias-primas

1. Para efeitos da presente secção, entende-se por «matérias-primas» o conjunto dos componentes do medicamento e, se necessário, do recipiente, referidos no ponto 1 da secção A.

Caso se trate de:

- uma substância activa não descrita na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-Membros, ou de
- uma substância activa descrita na *Farmacopeia Europeia* ou na farmacopeia de um dos Estados-Membros obtida através de um método susceptível de conduzir a impurezas que não constem da monografia da farmacopeia e relativamente às quais a monografia se revele inadequada para o controlo adequado da sua qualidade,

e não fabricada pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação ser enviada directamente às autoridades competentes pelo fabricante do mesmo. Neste caso, o fabricante deve porém fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize 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 primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas h) e i), do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados, incluindo as análises dos lotes, especialmente no que respeita às substâncias activas, e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1.1. Matérias-primas constantes das farmacopeias

As monografias da *Farmacopeia Europeia* são aplicáveis a todas as substâncias que dela constem.

No que se refere às restantes substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respectiva farmacopeia no que respeita aos produtos fabricados no seu próprio território.

Considera-se satisfeito o n.º 3, alínea h), do artigo 8.º, caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Todavia, caso uma matéria-prima constante da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-Membros tenha sido preparada através de um método susceptível de conduzir a impurezas não referidas na monografia da farmacopeia, devem especificar-se as referidas impurezas e os respectivos limites de tolerância máxima, devendo propor-se um método adequado para a sua pesquisa.

As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da Directiva 78/25/CEE.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de matérias-primas devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que as matérias-primas preenchem os critérios de qualidade da mesma.

Caso a especificação constante de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou de uma farmacopeia nacional de um Estado-Membro não permita garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes poderão requerer especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução do medicamento no mercado.

As autoridades competentes devem informar desse facto as autoridades responsáveis pela farmacopeia em questão. O titular da autorização de introdução do medicamento no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis pela referida farmacopeia elementos relativos à insuficiência alegada, bem como as especificações adicionais utilizadas.

Caso a matéria-prima se não encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-Membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos de ensaio constantes da mesma, bem como, se adequado, as respectivas traduções.

1.2. Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia

Os componentes que não constem de qualquer farmacopeia devem ser objecto de uma monografia descritiva que abranja os seguintes pontos:

- a) Denominação da substância, em conformidade com o disposto no ponto 2 da secção A, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;
- b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na *Farmacopeia Europeia*, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente, se aplicável, os relativos à estrutura molecular; deve ser acompanhada por uma descrição adequada do método de síntese. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo modo de fabrico, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada para que caracterize uma única substância, em termos quer da sua composição quer dos seus efeitos;
- c) Métodos de identificação, descritos através quer de todas as técnicas utilizadas no fabrico da substância quer dos testes que devem efectuar-se por rotina;
- d) Testes de pureza, descritos para todo o conjunto das impurezas previstas, nomeadamente as susceptíveis de provocar efeitos nocivos e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;
- e) No que respeita às substâncias complexas de origem vegetal, animal ou humana, importa distinguir entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controlo químico, físico ou biológico dos principais componentes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio;
- f) Caso se utilizem materiais de origem animal ou humana, descrição das medidas necessárias para assegurar a ausência de agentes potencialmente patogénicos;
- g) No que respeita aos radionuclídeos, deve especificar-se a respectiva natureza, qual o isótopo, as eventuais impurezas, o transportador, a utilização e a actividade específica;
- h) Precauções específicas eventualmente necessárias de conservação das matérias-primas e, se necessário, o prazo máximo de conservação após o qual os testes devem ser repetidos.

1.3. Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade

A descrição geral das substâncias activas deve abranger as informações que se seguem, relativas às substâncias activas, independentemente de estas constarem ou não das farmacopeias, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento:

- forma cristalina e coeficiente de solubilidade,
- dimensão das partículas, se for caso disso, após pulverização,
- estado de solvatação,
- coeficiente de partição óleo/água ⁽¹⁾.

Os três primeiros travessões não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

2. No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, aplicam-se os requisitos constantes do presente ponto.

Para efeitos do disposto no presente ponto, entende-se por «matérias-primas» quaisquer substâncias utilizadas no fabrico do medicamento e, se necessário, do respectivo recipiente, como referido no ponto 1 da secção A, bem como os materiais de origem, como os microrganismos, tecidos de origem animal ou vegetal, células ou fluidos (incluindo o sangue) de origem humana ou animal e estruturas celulares biotecnológicas. Devem ser descritos e comentados a origem e o historial das matérias-primas.

A descrição da matéria-prima deve abranger a estratégia de fabrico, os métodos de purificação/inactivação e respectiva validação e todos os métodos de controlo no decorrer do fabrico destinados a garantir a qualidade, segurança e homogeneidade dos lotes do produto acabado.

- 2.1. Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se a preservação das características celulares aquando da respectiva duplicação com vista à produção e aos processos subsequentes.
- 2.2. Os materiais de base, os bancos de células, os bancos de soro e plasma não processados e outros materiais de origem biológica, bem como, sempre que possível, as matérias-primas de que derivam, devem ser testados por forma a que se comprove a ausência de agentes adventícios.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, o material correspondente apenas deve ser utilizado quando o respectivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou inactivação, devendo este processo ser validado.

- 2.3. Sempre que possível, a produção de vacinas deve ser feita a partir de um sistema de lote original e de bancos de células bem determinados; no que respeita aos soros, devem ser utilizados bancos bem definidos de matérias-primas.

No que respeita às vacinas bacterianas e víricas, as características do agente infeccioso devem ser demonstradas no material de base. Além disso, no que respeita às vacinas vivas, a estabilidade das características de atenuação deve ser demonstrada no material de base; caso tal não baste, as características de atenuação devem também ser demonstradas na fase de produção.

- 2.4. No que respeita aos alergénios, devem descrever-se, de forma mais detalhada possível, as especificações e métodos de controlo dos materiais de origem. A descrição deve incluir informações relativas à colheita, pré-tratamento e conservação.
- 2.5. 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 origem.

Devem ser utilizados bancos definidos de material de origem.

3. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, as matérias-primas incluem os materiais objecto de irradiação.

D. Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes veterinárias

O requerente deve comprovar que o medicamento é fabricado em conformidade com a orientação relativa à minimização do risco de transmissão dos agentes das encefalopatias espongiformes veterinárias através dos medicamentos e com as suas actualizações, publicadas pela Comissão no volume 3 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia*.

⁽¹⁾ As autoridades competentes podem igualmente requerer o valor do pK e do pH, caso considerem essencial essa informação.

E. Testes de controlo efectuados nas fases intermédias do processo de fabrico

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas h) e i), do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem incluir informações relativas aos testes de controlo de medicamentos que possam eventualmente efectuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a consistência das características técnicas e a regularidade do processo de fabrico.

Estes testes são indispensáveis para a verificação da conformidade do medicamento com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, uma forma de método analítico para o ensaio do produto acabado que não abranja o doseamento de todas as substâncias activas (ou todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias activas).

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de testes de controlo no decurso do processo, nomeadamente caso o medicamento seja essencialmente definido através do respectivo modo de fabrico.

2. No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, os métodos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações da Organização Mundial de Saúde (*Requisitos Relativos às Substâncias Biológicas*), devem servir de orientação para todos os controlos das fases de produção não especificados na *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, na farmacopeia nacional de um Estado-Membro.

No que respeita às vacinas inactivadas ou purificadas, no decurso de cada ciclo de produção deve verificar-se a eficácia da inactivação ou purificação, a menos que o referido controlo implique um teste para o qual seja restrita a disponibilidade de animais susceptíveis. Neste último caso, o teste deve efectuar-se até que se comprove a homogeneidade da produção e a correlação com controlos adequados no decurso do processo de fabrico, sendo então substituído por controlos adequados no decurso do processo de fabrico.

3. No que respeita aos alergénios modificados ou absorvidos, estes devem ser quantitativa e qualitativamente caracterizados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico.

F. Testes de controlo do produto acabado

1. Para efeitos do controlo do produto acabado, entende-se por lote do medicamento o conjunto de todas as unidades de uma dada apresentação farmacêutica preparadas a partir de uma mesma massa inicial de material 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.

O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efectuados por rotina em cada lote de produto acabado. Devem indicar-se a frequência dos testes não efectuados por rotina e as especificações das quais depende a sua aprovação.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas h) e i), do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º da presente directiva, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado e ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias das apresentações farmacêuticas, soros imunológicos, vacinas e preparações radiofarmacêuticas da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um Estado-Membro, aplicam-se a todos os produtos nela definidos. No que respeita a todos os controlos de medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, cuja especificação não conste da *Farmacopeia Europeia* nem da farmacopeia de um Estado-Membro, devem utilizar-se como orientações os métodos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações nos *Requisitos Relativos às Substâncias Biológicas* da Organização Mundial de Saúde.

Caso se utilizem métodos de ensaio e limites não especificados nas monografias da *Farmacopeia Europeia* nem nas farmacopeias nacionais dos Estados-Membros, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse ensaiado em conformidade com as referidas monografias, observaria os requisitos de qualidade das referidas farmacopeias no que respeita à apresentação farmacêutica em questão.

1.1. Características gerais do produto acabado

Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto. Estes testes, caso aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos e microbiológicos, características organolépticas e características físicas, como a densidade, pH, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância.

Caso não figurem na *Farmacopeia Europeia* nem nas farmacopeias nacionais dos Estados-Membros as condições do teste, o equipamento/aparelhagem e as normas utilizadas devem ser pormenorizadamente descritos; deve proceder-se do mesmo modo caso não sejam aplicáveis os métodos prescritos nas referidas farmacopeias.

Além disso, as apresentações farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem ser submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução da ou das substâncias activas; estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração, caso as autoridades competentes do Estado-Membro interessado o considerem necessário.

1.2. Identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(s)

A identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(s) devem efectuar-se quer numa amostra média representativa do lote produzido quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

Salvo justificação adequada, os desvios máximos aceitáveis para o teor de substância activa no produto acabado não devem exceder $\pm 5\%$ aquando do fabrico.

O fabricante deve propor e fundamentar, com base nos testes de estabilidade, limites de tolerância máxima aceitáveis para o teor da substância activa no produto acabado até ao termo do prazo de validade.

Em casos excepcionais, que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias activas presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o ensaio de uma ou mais substâncias activas no produto acabado sob condição expressa de tais ensaios se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta facilidade não se aplica à caracterização das substâncias em causa. A técnica simplificada deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da autoridade competente da conformidade do medicamento com a especificação do medicamento comercializado.

Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da actividade biológica *in vivo* ou *in vitro*. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança. Caso não possam efectuar-se no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico.

Caso os elementos constantes da secção B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma hiperdosagem significativa em termos da substância activa, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve abranger, caso aplicável, a investigação das alterações químicas e, se necessário, fármaco-toxicológicas sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

1.3. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

Se necessário, o(s) componente(s) do(s) excipiente(s) deve(m) ser submetido(s) no mínimo a testes de identificação.

O método analítico proposto para a identificação de matérias corantes deve permitir a verificação de que estas constam da lista do anexo da Directiva 78/25/CEE.

Devem ser obrigatoriamente testados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes e o limite máximo de qualquer outro componente do excipiente susceptível de prejudicar funções orgânicas; caso o excipiente possa afectar a biodisponibilidade de uma substância activa, devem ser obrigatoriamente testados os respectivos limites máximo e mínimo, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados.

1.4. Testes de segurança

1. Para além dos testes fármaco-toxicológicos apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes de segurança, como os de esterilidade, endotoxinas bacterianas, efeitos pirogénicos e tolerância local no animal, caso tais testes devam ser efectuados por rotina, a fim de se verificar a qualidade do produto.
2. No que respeita aos controlos dos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, não especificados na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, utilizar-se-ão como directrizes os procedimentos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações nos *Requisitos Relativos às Substâncias Biológicas* da Organização Mundial da Saúde.

3. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, devem ser descritas as respectivas pureza radionucleica e radioquímica e actividade específica. O desvio em relação ao teor de radioactividade indicado no rótulo não deve exceder $\pm 10\%$.

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

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

G. Testes de estabilidade

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas g) e h), do artigo 8.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os exames com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade, as condições de conservação recomendadas e as especificações no fim do prazo de validade.

Caso um produto acabado possa originar produtos de degradação, o requerente deve declarar estes últimos e especificar os respectivos métodos de identificação e doseamento.

As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de conservação recomendadas, bem como as especificações do produto acabado no fim do prazo de validade que se encontra nestas mesmas condições.

Deve ser especificado o nível máximo aceitável de produtos de degradação no fim do prazo de validade.

Deve ser apresentado um estudo da interacção entre o medicamento e o recipiente caso se considere possível uma tal interacção, especialmente no que respeita às preparações injectáveis ou aos aerossóis para uso interno.

2. No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, caso os testes de estabilidade se não possam efectuar no produto acabado, considere-se aceitável efectuar testes indicativos da estabilidade numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico. Deve também proceder-se a uma avaliação da estabilidade do produto acabado através do recurso a outros testes secundários.
3. No que respeita aos medicamentos radiofarmacêuticos, devem ser prestadas informações sobre a estabilidade dos geradores de radionuclídeos, dos kits de radionuclídeos e dos produtos radiomarcados. Deve ser documentada a estabilidade dos medicamentos radiofarmacêuticos em frascos multidoses durante a sua utilização.

PARTE 3

TESTES TOXICOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

I. Introdução

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea i), do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Os Estados-Membros devem assegurar que os testes de segurança se efectuem em conformidade com as disposições relativas à boa prática laboratorial constantes das Directivas 87/18/CEE ⁽¹⁾ e 88/320/CEE do Conselho ⁽²⁾.

Os testes 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;

⁽¹⁾ JO L 15 de 17.1.1987, p. 29.

⁽²⁾ JO L 145 de 11.6.1988, p. 35, Directiva com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 90/18/CEE da Comissão (JO L 11 de 13.1.1990, p. 37).

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

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

2. Caso um medicamento se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva reabsorção e atender-se devidamente à hipotética utilização do produto em pele com soluções de continuidade, bem como à sua absorção através de outras superfícies relevantes. Apenas podem omitir-se testes de toxicidade por dose repetida administrados por via geral, de toxicidade fetal e estudos da função reprodutora caso se comprove ser desprezível a absorção sistémica nestas condições.

Se, porém, se demonstrar reabsorção no decurso da experimentação terapêutica, deve proceder-se a testes de toxicidade no animal, incluindo, se necessário, testes de toxicidade fetal.

Devem sempre efectuar-se testes meticolosos de tolerância local após aplicação repetida, os quais devem incluir exames histológicos; nos casos previstos na secção II.E da presente parte, deve investigar-se a possibilidade de hipersensibilização, bem como qualquer eventual potencial carcinogénico.

3. No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os requisitos da presente parte poderão ter de sofrer adaptações no que respeita a produtos específicos; por conseguinte, o requerente deverá fundamentar o programa de testes efectuados.

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

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

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

4. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, reconhece-se poder existir toxicidade em relação com a dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de produtos radiofarmacêuticos; no âmbito da terapêutica, trata-se da propriedade pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos produtos 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 uma dada via de administração.
5. Deve investigar-se a toxicologia e a farmacocinética de um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico.
6. Caso seja possível a degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

II. EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

A. Toxicidade

1. Toxicidade por dose única

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

O teste de toxicidade aguda deve efectuar-se em duas ou mais espécies de mamíferos de ascendência conhecida, a menos que se possa justificar uma única espécie. Por via de regra, devem utilizar-se pelo menos duas vias de administração distintas, uma idêntica à proposta para uso humano e a outra envolvendo a exposição à substância por via sistémica.

Este estudo deve abranger os sinais observados, incluindo as reacções locais. O período de observação dos animais submetidos ao teste deve ser o estabelecido pelo investigador como sendo adequado para revelar lesões tecidulares ou orgânicas ou a sua reversão, sendo a sua duração geralmente de 14 dias e nunca inferior a sete dias, muito

embora não deva sujeitar os animais a sofrimento prolongado. Os animais que morram durante o período de observação e os animais que sobrevivam até à sua conclusão devem ser autopsiados. Devem contemplar-se exames histopatológicos de quaisquer órgãos em que se verifiquem alterações macroscópicas na autópsia. Deve obter-se o máximo de informação possível dos animais utilizados no estudo.

Os testes de toxicidade por dose única devem efectuar-se por forma a que se manifestem sinais de toxicidade aguda e a que as condições da morte sejam avaliadas tão completamente quanto possível. Deve proceder-se a uma avaliação quantitativa da dose letal aproximada numa espécie adequada e obter-se informação sobre a relação dose-efeito, muito embora não seja necessário um elevado nível de precisão.

Estes estudos poderão conduzir a indicações sobre os efeitos prováveis da hiperdosagem no homem e poderão ser úteis para a concepção de estudos de toxicidade que careçam de doses repetidas em espécies adequadas de animais.

No que respeita às associações de substâncias activas, o estudo deve efectuar-se por forma a que se determine a ocorrência ou não de um aumento da toxicidade ou de novos efeitos tóxicos.

2. *Toxicidade por dose repetida (toxicidade subaguda ou crónica)*

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

Em termos gerais, considera-se desejável a execução de dois testes: 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. Destina-se a determinar experimentalmente o intervalo de dose do produto desprovido de efeitos tóxicos, devendo ter por via de regra uma duração de três a seis meses.

No que respeita aos medicamentos apenas administrados ao homem em dose única, deve efectuar-se um só teste com uma duração de duas a quatro semanas.

Se, porém, atendendo à duração prevista da utilização no homem, o investigador considerar apropriada a execução de experiências com maior ou menor duração do que a acima referida, esse investigador deverá apresentar a respectiva justificação.

Devem igualmente justificar-se as doses escolhidas.

Os testes de toxicidade por dose repetida devem efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais deve ser um não roedor. A escolha de(s) via(s) de administração deve depender dos fins terapêuticos pretendidos e da possibilidade de absorção sistémica. Devem ser claramente indicados o modo e a frequência das administrações.

A dose máxima deve ser escolhida por forma a que se evidenciem os efeitos nocivos. Doses inferiores permitirão então determinar a tolerância do animal ao produto.

Se possível, e em todos os casos de experiências com roedores, a concepção da experiência e os processos de controlo devem ser adequados à ordem de grandeza do problema em questão, bem como permitir determinar os limites fiduciais.

A avaliação dos efeitos tóxicos deve basear-se na observação do comportamento e crescimento, nos testes hematológicos e bioquímicos, especialmente os relativos ao mecanismo de excreção, bem como nos relatórios de autópsia e nos dados histológicos associados. A selecção e âmbito de cada grupo de testes irão depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

No que respeita às novas associações de substâncias conhecidas, investigadas em conformidade com o disposto na presente directiva e, excepto, caso os testes de toxicidade aguda ou subaguda tenham demonstrado potenciação ou efeitos tóxicos novos, os testes crónicos a longo prazo podem ser adequadamente modificados pelo investigador mediante apresentação da respectiva justificação.

B. **Avaliação da função reprodutora**

Caso os resultados de outros testes sugiram quaisquer efeitos nocivos na descendência ou perturbações da função reprodutora masculina ou feminina, os referidos resultados deverão ser investigados através de testes adequados.

C. Toxicidade embrionária/fetal e perinatal

Esta investigação envolve a demonstração dos efeitos tóxicos, em especial os teratogénicos, observados no produto da concepção quando a substância experimental é administrada às fêmeas durante a gravidez.

Embora os referidos testes até hoje apenas tenham tido um valor preditivo restrito no que respeita à aplicação dos seus resultados aos seres humanos, considera-se que fornecem informações importantes caso comprovem efeitos do tipo de reabsorções e outras anomalias.

A omissão destes testes, quer porque o medicamento não é geralmente utilizado em mulheres com capacidade reprodutora quer devida a outros motivos, deve ser adequadamente justificada.

Os testes de toxicidade embrionária e fetal devem normalmente efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais deve ser um não roedor. Os estudos perinatais e pós-natais devem efectuar-se em pelo menos uma espécie. Caso o metabolismo de um dado medicamento numa espécie 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.

As condições do teste (número de animais, quantidades administradas, horário da administração e critérios para a avaliação dos resultados) devem depender do estado dos conhecimentos científicos do momento em que o requerimento é apresentado e do grau pretendido de significância estatística.

D. Potencial mutagénico

O estudo do potencial mutagénico destina-se a revelar as alterações que uma substância pode causar no material genético dos indivíduos ou células e que tenha por consequência tornar os descendentes permanente e hereditariamente diferentes dos respectivos ascendentes. Este estudo é obrigatório para todas as substâncias novas.

O número e os tipos de resultados e critérios para a sua avaliação devem depender do estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do requerimento.

E. Potencial carcinogénico

São geralmente requeridos testes de detecção de efeitos carcinogénicos no que respeita a:

- a) Substâncias quimicamente muito análogas a compostos carcinogénicos ou co-carcinogénicos;
- b) Substâncias que dêem origem a manifestações suspeitas no decurso dos testes toxicológicos a longo prazo;
- c) Substâncias que conduzam a resultados suspeitos nos testes de potencial mutagénico ou noutros testes de carcinogenicidade a curto prazo.

Estes testes poderão ser igualmente requeridos para substâncias a incluir nos medicamentos susceptíveis de serem administrados regularmente durante um período prolongado de vida dos pacientes.

Ao estabelecer-se as condições dos testes deve atender-se ao estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do requerimento.

F. Farmacodinâmica

Entende-se por «farmacodinâmica» o estudo das alterações causadas pelo medicamento nas funções dos sistemas fisiológicos, quer elas sejam normais quer experimentalmente modificadas.

Este estudo deve envolver duas abordagens distintas.

Em primeiro lugar, devem descrever-se adequadamente as acções em que assenta a recomendação de aplicação terapêutica. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos, através do recurso a, por exemplo, curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc., devendo tanto quanto possível ser comparados com dados relativos a uma substância com actividade bem conhecida. Caso se reclame uma maior potência terapêutica para uma dada substância, deve comprovar-se a existência dessa diferença, a qual deve ser estatisticamente significativa.

Em segundo lugar, o investigador deve apresentar uma descrição farmacológica geral da substância, com especial incidência nas respectivas reacções adversas. Em termos gerais, devem investigar-se as principais funções dos sistemas fisiológicos. O rigor desta investigação deve ser tanto maior quanto mais as doses susceptíveis de produzir reacções adversas se aproximem das que produzem o principal efeito para que se recomenda a substância.

Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais, excepto caso se trate de processos normalizados, por forma a que possam ser reproduzidas, devendo o investigador comprovar o seu valor heurístico. Os resultados experimentais devem ser claramente especificados e, quando tal seja relevante para o teste em questão, deve indicar-se a respectiva significância estatística.

Devem ser investigadas todas as modificações quantitativas de efeitos resultantes da administração repetida da substância, a menos que se comprove que tal se não justifica.

Os testes de associações de substâncias activas poderão efectuar-se com base quer em premissas farmacológicas quer em indicações de efeitos terapêuticos.

No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve revelar as interacções susceptíveis de contribuir para o valor terapêutico da associação.

No segundo caso, em que se pretende uma justificação científica para a associação através de experimentação terapêutica, a investigação deve determinar se é ou não possível comprovar no animal os efeitos previstos da associação, devendo ser no mínimo investigada a importância das reacções adversas.

Caso uma associação envolva uma substância activa nova, esta deve ter sido prévia e pormenorizadamente estudada.

G. **Farmacocinética**

Entende-se por «farmacocinética» o estudo do destino da substância activa no organismo, o qual abrange a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

O estudo destas várias fases pode efectuar-se através quer de métodos físicos, químicos ou biológicos quer da observação da actividade farmacodinâmica da própria substância.

Serão necessárias informações quanto à distribuição e eliminação (por exemplo, biotransformação e excreção), sempre que tais dados sejam indispensáveis para a determinação da dosagem no homem, bem como no que respeita a substâncias quimioterapêuticas (antibióticos, etc.) e a substâncias cujo emprego dependa dos seus efeitos não farmacodinâmicos (por exemplo, inúmeros meios de diagnóstico, etc.).

Afigura-se necessária a investigação farmacocinética de substâncias farmacologicamente activas.

No que respeita às associações novas de substâncias conhecidas e já investigadas, em conformidade com o disposto na presente directiva, podem não ser requeridos estudos farmacocinéticos, caso os testes de toxicidade e a experimentação terapêutica justifiquem a sua omissão.

H. **Tolerância local**

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

I. **Finalidade terapêutica já explorada**

Para efeitos da comprovação, em conformidade com o disposto no n.º 1, alínea a), subalínea ii) do artigo 10.º, de que o ou os componentes de um medicamento têm uma finalidade já explorada e um nível de segurança aceitável, aplicar-se-ão as seguintes regras específicas:

- a) Os factores a que há que atender a fim de estabelecer a «finalidade terapêutica já explorada» dos componentes dos medicamentos são o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada, aspectos quantitativos da utilização da substância, o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada) e a coerência das avaliações científicas. Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer a «finalidade já explorada» de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento da «finalidade terapêutica já explorada» 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 candidato deve abranger todos os aspectos da avaliação de segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos antes e após a comercialização 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;
- 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 aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos;
- d) O relatório dos peritos deve explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto a que será concedida uma autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes;
- e) A experiência após o início da comercialização com outros produtos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

PARTE 4

DOCUMENTAÇÃO CLÍNICA

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea i), do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

Entende-se por ensaio clínico qualquer estudo sistemático de medicamentos no homem, quer em doentes quer em voluntários sãos, por forma a descobrir ou verificar os efeitos de produtos experimentais e/ou a identificar as suas reacções adversas e/ou a estudar a respectiva absorção, distribuição, metabolismo e excreção, a fim de se determinar a eficácia e segurança destes produtos.

A avaliação do pedido de autorização de introdução no mercado deve ser feita com base em ensaios clínicos, incluindo ensaios de farmacologia clínica, destinados a determinar a eficácia e segurança terapêutica do produto em condições normais de utilização, atendendo às suas indicações terapêuticas no homem. As vantagens terapêuticas devem sobrelevar os riscos potenciais.

A. Requisitos de carácter geral

Os elementos de ordem clínica a apresentar, por força do n.º 3, alínea i), 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 das autorizações de introdução no mercado. Por conseguinte, o facto de deverem ser notificados os resultados de todos os ensaios clínicos, quer os favoráveis quer os desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

Os ensaios clínicos devem ser sempre precedidos de testes farmacológicos e toxicológicos adequados efectuados no animal em conformidade com os requisitos da parte 3 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 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 da proposta de ensaio; devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais. No que respeita aos materiais 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.

B. Execução dos ensaios

1. Boa prática clínica

- 1.1. Todas as fases da investigação clínica, incluindo os estudos de disponibilidade e bioequivalência, devem ser concebidas, implementadas e notificadas em conformidade com a boa prática clínica.
- 1.2. Todos os ensaios clínicos se devem efectuar em conformidade com os princípios deontológicos constantes da última revisão da Declaração de Helsínquia. Em princípio, deve ser obtido e documentado o livre consentimento informado de todos os voluntários para o ensaio.

O protocolo do ensaio (incluindo a concepção estatística), os métodos e a documentação do ensaio devem ser apresentados pelo patrocinador e/ou investigador ao Comité Deontológico, para parecer. Os ensaios não devem iniciar-se antes da recepção do parecer escrito do Comité.

- 1.3. Serão requeridos processos pré-definidos, sistemáticos e escritos com vista à organização, execução, colheita de dados, documentação e verificação dos ensaios clínicos.
- 1.4. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, os ensaios clínicos devem decorrer sob a responsabilidade de um médico autorizado a manusear radionuclídeos para efeitos médicos.

2. Arquivos

O titular da autorização de introdução do medicamento no mercado deve tomar medidas com vista ao arquivo da documentação:

- a) O investigador deve conservar os códigos de identificação dos doentes durante pelo menos 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio;
- b) Os processos dos doentes e outros dados originais devem ser conservados durante tanto tempo quanto o hospital, instituição ou consultório o permitam;
- c) O patrocinador ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o produto é autorizado. Estes dados devem abranger:
 - o protocolo do ensaio, incluindo a fundamentação, objectivos e a concepção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o produto experimental, o medicamento de referência e/ou o placebo utilizados,
 - processos operativos normalizados,
 - todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos,
 - a brochura do investigador,
 - formulários de notificação de casos relativos a cada um dos voluntários para o ensaio,
 - o relatório final,
 - o(s) certificado(s) de auditoria, se aplicável;
- d) O patrocinador ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante cinco anos após o medicamento ter deixado de ser utilizado.

Deve ser documentada qualquer mudança da propriedade dos dados.

Todos os dados e documentos devem ser introduzidos à disposição das autoridades competentes.

C. Apresentação dos resultados

1. As informações relativas a cada ensaio clínico devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam um julgamento objectivo relativamente:
 - ao protocolo, incluindo a fundamentação, objectivos e a concepção estatística e metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o produto experimental utilizado,
 - ao(s) certificado(s) de auditoria, se aplicável,
 - à lista do(s) investigador(es), devendo cada investigador indicar o respectivo nome, morada, funções, qualificações e actividades clínicas e especificar o local em que o ensaio se desenrolou; cada investigador deve coligir separadamente a informação relativa a cada paciente, incluindo os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos voluntários para o ensaio,
 - ao relatório final assinado pelo investigador e, para os ensaios multicêntricos, por todos os investigadores ou pelo investigador coordenador principal.
2. 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.

3. No que respeita a cada ensaio, devem ser resumidas informações clínicas que especifiquem:
 - a) O número e sexo dos pacientes tratados;
 - b) A selecção e a repartição etária dos grupos de pacientes examinados e dos ensaios comparativos;
 - c) O número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respectivos motivos;
 - d) Caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicação se o grupo de controlo:
 - não recebeu tratamento,
 - recebeu um placebo,
 - recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos,
 - recebeu um outro tratamento sem medicamentos;
 - e) A frequência das reacções adversas observadas;
 - f) 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;
 - g) Parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados em termos dos referidos parâmetros;
 - h) Uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da concepção dos ensaios e das variáveis em questão.
4. Nas suas conclusões sobre os dados experimentais, o investigador deve emitir um parecer quanto à segurança do produto em condições normais de utilização, à sua tolerância, à sua eficácia e a quaisquer informações úteis relativas às indicações e contra-indicações, posologia e duração do tratamento e aos sintomas clínicos de hiperdosagem. Ao notificar os resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respectivas conclusões, um parecer sobre a segurança e eficácia do produto experimental em nome de todos os centros.
5. Além disso, o clínico deve indicar sempre as suas observações no tocante a:
 - a) Quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;
 - b) Quaisquer interacções com outros medicamentos administrados concomitantemente;
 - c) Critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio;
 - d) Quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.
6. As informações relativas a qualquer nova associação de substâncias medicinais devem ser idênticas às requeridas para os medicamentos novos e comprovar a segurança e eficácia da associação.
7. Deve justificar-se a omissão total ou parcial de dados. Caso se verifiquem resultados imprevistos no decurso dos ensaios, devem efectuar-se e analisar-se novos testes toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos.

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

D. **Farmacologia clínica**

1. *Farmacodinâmica*

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

- a relação dose-efeito e a respectiva evolução no tempo,
- a justificação da dosagem e das condições de administração,
- se possível, o mecanismo de acção.

Deve ser descrita a actividade 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.

2. *Farmacocinética*

Devem ser 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 em risco, e as diferenças entre o homem e as espécies animais utilizadas nos estudos pré-clínicos.

3. *Interações*

Caso o produto seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os testes de administração conjunta efectuados por forma a demonstrar eventuais modificações da actividade farmacológica.

Caso haja interações farmacodinâmicas/farmacocinéticas entre a substância e outros medicamentos e substâncias, como o álcool, a cafeína, o tabaco e a nicotina, susceptíveis de serem tomados simultaneamente, ou caso sejam prováveis as referidas interações, deve proceder-se à sua descrição e análise, nomeadamente no que respeita à respectiva importância clínica e à relação que tenham com a especificação das interações constante do resumo das características do produto apresentado em conformidade com o ponto 5.6 do artigo 11.º

E. **Biodisponibilidade/bioequivalência**

A avaliação da biodisponibilidade deve efectuar-se sempre que necessário (por exemplo, caso a dose terapêutica seja próxima da dose tóxica ou caso testes prévios tenham revelado anomalias que possam estar relacionadas com propriedades farmacodinâmicas, como a absorção irregular).

A avaliação da biodisponibilidade deve também efectuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos referidos no n.º 1, alínea a), do artigo 10.º

F. **Eficácia e segurança clínicas**

1. Os ensaios clínicos devem em geral assumir a forma de «ensaios clínicos controlados» e, se possível, aleatórios; qualquer outra modalidade deve ser justificada. O tratamento atribuído ao grupo controlado varia consoante os casos e depende igualmente de questões deontológicas; 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.

Na medida do possível e em especial nos ensaios em que o efeito do produto não possa ser objectivamente medido, devem adoptar-se medidas de prevenção de erros, como a aleatorização e os ensaios cegos.

2. O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a utilizar, do número de pacientes 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 adoptadas para evitar o enviesamento. A inclusão de um grande número de pessoas num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a não execução de um ensaio adequadamente controlado.
3. Não podem ser considerados dados válidos afirmações cientificamente não comprovadas de carácter clínico relativas à eficácia e segurança de um medicamento em condições normais de utilização.

4. O valor dos dados relativos à eficácia e segurança de um medicamento em condições normais de utilização é muito maior caso os referidos dados provenham de vários investigadores competentes que trabalham independentemente uns dos outros.
5. No que respeita às vacinas e soros, o estado imunológico e a idade da população do ensaio, bem como a epidemiologia local assumem uma importância primordial, devendo ser monitorizados durante o ensaio e integralmente descritos.

No que respeita às vacinas vivas atenuadas, os ensaios clínicos devem ser concebidos por forma a que revelem a transmissão potencial do agente imunizante das pessoas vacinadas para as não vacinadas. Caso a transmissão seja possível, deve estudar-se a estabilidade genotípica e fenotípica do agente imunizante.

No que respeita às vacinas e alergénios, os estudos de controlo incluem ensaios imunológicos e, se for caso disso, ensaios de anticorpos.

6. O relatório do perito deve analisar a pertinência dos vários ensaios para a avaliação da segurança e a validade dos métodos de avaliação.
7. Devem ser especificados e analisados todos os reacções adversas, incluindo os resultados anormais de testes de biologia clínica, nomeadamente:
 - em termos globais,
 - e
 - em função do carácter, gravidade e causalidade das reacções adversas.
8. Deve proceder-se a uma avaliação crítica da segurança relativa, atendendo às reacções adversas, no que respeita:
 - à doença a tratar,
 - a outras abordagens terapêuticas,
 - às características específicas de subgrupos de doentes,
 - aos dados pré-clínicos relativos à toxicologia e farmacologia.
9. Devem ser formuladas recomendações quanto às condições de utilização, a fim de se reduzir a incidência de reacções adversas.

G. Documentação para pedidos de autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais

Caso, no que respeita a indicações terapêuticas específicas, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança terapêuticas em condições normais de utilização, em virtude de:

- o produto em questão estar indicado em situações tão raras que se não pode esperar que o requerente forneça dados completos,
- ou de
- não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos,
- ou de
- a recolha de tal informação se não coadunar com princípios geralmente aceites de deontologia médica,

poderá ser concedida uma autorização de introdução no mercado, caso se verifiquem as seguintes condições:

- a) O requerente proceda, 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;
- b) O medicamento em questão seja de receita obrigatória e apenas possa ser administrado em certos casos sob controlo médico estrito, possivelmente num hospital ou, no que respeita a um produto radiofarmacêutico, por uma pessoa autorizada;
- c) A bula e quaisquer outras informações médicas chamem a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem ainda inadequadas em certos aspectos específicos.

H. Experiência pós-introdução no mercado

1. Caso o medicamento esteja já autorizado noutros países, devem ser apresentadas informações relativamente às reacções adversas do medicamento em questão, bem como aos medicamentos com a(s) mesma(s) substância(s) activa(s), indicando se possível a sua incidência. Deve ser incluída informação sobre estudos à escala mundial relativos à inocuidade do medicamento.

Para este efeito, considera-se reacção adversa um efeito nocivo e imprevisto que ocorra com as doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica.

2. No que respeita às vacinas já autorizadas noutros países, deve ser apresentada a informação disponível relativa à monitorização de pessoas vacinadas com vista à avaliação da prevalência da doença em questão, por forma a compará-la com a de pessoas não vacinadas.
3. No que respeita aos alergénios deve especificar-se a resposta em períodos de exposição acrescida aos antigénios.

I. Finalidade terapêutica já explorada

Para efeitos da comprovação, em conformidade com o disposto no n.º 1, alínea a), subalínea ii) do artigo 10.º, de que o ou os componentes de um medicamento têm uma finalidade já explorada e um nível de segurança aceitável, aplicar-se-ão as seguintes regras específicas:

- a) Os factores a que há que atender a fim de estabelecer a «finalidade terapêutica já explorada» dos componentes dos medicamentos são o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada, aspectos quantitativos da utilização da substância, o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada) e a coerência das avaliações científicas. Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer a «finalidade já explorada» de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento da «finalidade terapêutica já explorada» 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 candidato deve abranger todos os aspectos da avaliação de eficácia incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos antes e após a comercialização 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;
- 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 eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos;
- d) O relatório dos peritos deve explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto a que será concedida uma autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes;
- e) A experiência após o início da comercialização com outros produtos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

ANEXO II

PARTE A

**Directivas revogadas e suas sucessivas alterações
(referidas no artigo 128.º)**

- Directiva 65/65/CEE do Conselho (JO 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65)
- Directiva 66/454/CEE do Conselho (JO L 144 de 5. 8. 1966, p. 2658/66)
 - Directiva 75/319/CEE do Conselho (JO L 147 de 9.6.1975, p. 13)
 - Directiva 83/570/CEE do Conselho (JO L 332 de 28. 11. 1983, p. 1)
 - Directiva 87/21/CEE do Conselho (JO L 15 de 17. 1. 1987, p. 36)
 - Directiva 89/341/CEE do Conselho (JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 11)
 - Directiva 92/27/CEE do Conselho (JO 113 de 30.4.1992, p. 8)
 - Directiva 93/39/CEE do Conselho (JO L 214 de 24. 8. 1993, p. 22)
- Directiva 75/318/CEE do Conselho (JO L 147 de 9. 6. 1975, p. 1)
- Directiva 83/570/CEE do Conselho
 - Directiva 87/19/CEE do Conselho (JO L 15 de 17. 1. 1987, p. 31)
 - Directiva 89/341/CEE do Conselho
 - Directiva 91/507/CEE da Comissão (JO L 270 de 26. 9. 1991, p. 32)
 - Directiva 93/39/CEE do Conselho
 - Directiva 1999/82/CE da Comissão (JO L 243 de 15.9.1999, p. 7)
 - Directiva 1999/83/CE da Comissão (JO L 243 de 15.9.1999, p. 9)
- Directiva 75/319/CEE do Conselho
- Directiva 78/420/CEE do Conselho (JO L 123 de 11. 5. 1978, p. 26)
 - Directiva 83/570/CEE do Conselho
 - Directiva 89/341/CEE do Conselho
 - Directiva 92/27/CEE do Conselho
 - Directiva 93/39/CEE do Conselho
 - Directiva 2000/38/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 28)
- Directiva 89/342/CEE do Conselho (JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 14)
- Directiva 89/343/CEE do Conselho (JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 16)
- Directiva 89/381/CEE do Conselho (JO L 181 de 28. 6. 1989, p. 44)
- Directiva 92/25/CEE do Conselho (JO L 113 de 30. 4. 1992, p. 1)
- Directiva 92/26/CEE do Conselho (JO L 113 de 30. 4. 1992, p. 5)
- Directiva 92/27/CEE do Conselho
- Directiva 92/28/CEE do Conselho (JO L 113 de 30. 4. 1992, p. 13)
- Directiva 92/73/CEE do Conselho (JO L 297 de 13. 10. 1992, p. 8)

PARTE B

**Lista dos prazos de transposição para o direito nacional
(referidos no artigo 128.º)**

| Directiva | Data-limite de transposição |
|----------------------|-------------------------------------|
| Directiva 65/65/CEE | 31 de Dezembro de 1966 |
| Directiva 66/454/CEE | — |
| Directiva 75/318/CEE | 21 de Novembro de 1976 |
| Directiva 75/319/CEE | 21 de Novembro de 1976 |
| Directiva 78/420/CEE | — |
| Directiva 83/570/CEE | 31 de Outubro de 1985 |
| Directiva 87/19/CEE | 1 de Julho de 1987 |
| Directiva 87/21/CEE | 1 de Julho de 1987 |
| | 1 de Janeiro de 1992 ⁽¹⁾ |
| Directiva 89/341/CEE | 1 de Janeiro de 1992 |
| Directiva 89/342/CEE | 1 de Janeiro de 1992 |
| Directiva 89/343/CEE | 1 de Janeiro de 1992 |
| Directiva 89/381/CEE | 1 de Janeiro de 1992 |
| Directiva 91/507/CEE | 1 de Janeiro de 1992 ⁽²⁾ |
| | 1 de Janeiro de 1995 ⁽³⁾ |
| Directiva 92/25/CEE | 1 de Janeiro de 1993 |
| Directiva 92/26/CEE | 1 de Janeiro de 1993 |
| Directiva 92/27/CEE | 1 de Janeiro de 1993 |
| Directiva 92/28/CEE | 1 de Janeiro de 1993 |
| Directiva 92/73/CEE | 31 de Dezembro de 1993 |
| Directiva 93/39/CEE | 1 de Janeiro de 1995 ⁽⁴⁾ |
| | 1 de Janeiro de 1998 ⁽⁵⁾ |
| Directiva 1999/82/CE | 1 de Janeiro de 2000 |
| Directiva 1999/83/CE | 1 de Março de 2000 |
| Directiva 2000/38/CE | 5 de Dezembro de 2001 |

⁽¹⁾ Data limite de transposição aplicável à Grécia, Espanha e Portugal.

⁽²⁾ Excepto a secção A, ponto 3.3, da parte II do anexo.

⁽³⁾ Data-limite de transposição aplicável à secção A, ponto 3.3, da parte II do anexo.

⁽⁴⁾ Excepto o ponto 6 do artigo 1.º

⁽⁵⁾ Data-limite de transposição aplicável ao ponto 7 do artigo 1.º

ANEXO III

QUADRO DE CORRESPONDÊNCIA

| Presente directiva | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|----------------------------|--|------------|-----------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|-----------|------------|
| Artigo 1.º, pontos 1 a 3 | Artigo 1.º, pontos 1 a 3 | | | | | | | | | | |
| Artigo 1.º, ponto 4 | | | Anexo | Artigo 1.º, n.ºs 1 e 2 | | | | | | | |
| Artigo 1.º, ponto 5 | | | | | | | | | | | Artigo 1.º |
| Artigo 1.º, pontos 6 a 9 | | | | | Artigo 1.º, n.º 2 | | | | | | |
| Artigo 1.º, ponto 10 | | | | | | Artigo 1.º, n.º 1 | | | | | |
| Artigo 1.º, pontos 11 a 16 | | | Artigo 29.ºB, 1.º parágrafo | | | | | | | | |
| Artigo 1.º, pontos 17 e 18 | | | | | | | Artigo 1.º, n.º 2 | | | | |
| Artigo 1.º, ponto 19 | | | | | | | | Artigo 1.º, n.º 2, 2.ª frase | | | |
| Artigo 1.º, pontos 20 a 26 | | | | | | | | | Artigo 1.º, n.º 2 | | |
| Artigo 1.º, ponto 27 | | | Artigo 8.º, 1.º parágrafo | | | | | | | | |
| Artigo 1.º, ponto 28 | | | Artigo 10.º, n.º 1 | | | | | | | | |
| Artigo 2.º | Artigo 2.º, n.º 1 | | | | | | | | | | |
| Artigo 3.º, pontos 1 e 2 | Artigo 1.º, pontos 4 e 5 Artigo 2.º, n.º 3, 1.º parágrafo | | | | | | | | | | |
| Artigo 3.º, pontos 3 e 4 | Artigo 2.º, n.º 3, 2.º e 3.º travessões | | | | | | | | | | |
| Artigo 3.º, ponto 5 | | | | | | Artigo 1.º, n.º 1 | | | | | |
| Artigo 3.º, ponto 6 | | | | | | | Artigo 1.º, n.º 2 | | | | |
| Artigo 4.º, n.º 1 | | | | | | Artigo 1.º, n.º 3 | | | | | |
| Artigo 4.º, n.º 2 | | | | | | | Artigo 1.º, n.º 3 | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------------------|---------|------------|--------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Artigo 4.º, n.º 3 | Artigo 3.º, 2.º parágrafo | | | | | | | | | | |
| Artigo 4.º, n.º 4 | Artigo 6.º | | | | | | | | | | |
| Artigo 5.º | Artigo 2.º, n.º 4 | | | | | | | | | | |
| Artigo 6.º, n.º 1 | Artigo 3.º, 1.º parágrafo | | | | | | | | | | |
| Artigo 6.º, n.º 2 | | | | | Artigo 2.º, 1.º frase | | | | | | |
| Artigo 7.º | | | | | Artigo 2.º, 2.º frase | | | | | | |
| Artigo 8.º, n.ºs 1 e 2 | Artigo 4.º, 1.º e 2.º parágrafos | | | | | | | | | | |
| Artigo 8.º, n.º 3, alíneas a) a e) | Artigo 4.º, 3.º parágrafo, pontos 1 a 5 | Artigo 1.º, 1.º parágrafo | | | | | | | | | |
| Artigo 8.º, n.º 3, alíneas f) a i) | Artigo 4.º, 3.º parágrafo, pontos 6 a 8.1 | | | | | | | | | | |
| Artigo 8.º, n.º 3, alíneas j) a l) | Artigo 4.º, 3.º parágrafo, pontos 9 a 11 | | | | | | | | | | |
| Artigo 9.º | | | | | Artigo 3.º | | | | | | |
| Artigo 10.º, n.º 1 | Artigo 4.º, 3.º parágrafo, ponto 8.2 | | | | | | | | | | |
| Artigo 10.º, n.º 2 | | Artigo 1.º, 2.º parágrafo | | | | | | | | | |
| Artigo 11.º, pontos 1 a 5.3 | Artigo 4.ºA, pontos 1 a 5.3 | | | | | | | | | | |
| Artigo 11.º, ponto 5.4 | Artigo 4.ºA, ponto 1 a 5.4 | | | Artigo 3.º | | | | | | | |
| Artigo 11.º, ponto 5.5 a 6.4 | Artigo 4.ºA, ponto 5.5 a 6.4 | | | | | | | | | | |
| Artigo 11.º, ponto 6.5 | Artigo 4.ºA, ponto 6.6 | | | | | | | | | | |
| Artigo 11.º, ponto 7 | Artigo 4.º A, ponto 6.5 | | | | | | | | | | |
| Artigo 11.º, pontos 8 a 9 | | | | | Artigo 4.º | | | | | | |
| Artigo 12.º, parágrafo 1 | | | Art 1.º | | | | | | | | |

| Presente directiva | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|----------------------------------|-----------------------|------------|----------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------------|
| Artigo 12.º, parágrafos 2 e 3 | | | Art 2.º | | | | | | | | |
| Artigo 13.º | | | | | | | | | | | Artigo 6.º, n.º 1 e 2 |
| Artigo 14.º, n.ºs 1 e 2 | | | | | | | | | | | Artigo 7.º, n.ºs 1 e 4 |
| Artigo 14.º, n.º 3 | | | | | | | | | | | Artigo 4.º, 2.º parágrafo |
| Artigo 15.º | | | | | | | | | | | Artigo 8.º |
| Artigo 16.º | | | | | | | | | | | Artigo 9.º |
| Artigo 17.º | Artigo 7.º | | | | | | | | | | |
| Artigo 18.º | Artigo 7.ºA | | | | | | | | | | |
| Artigo 19.º | | | Artigo 4.º | | | | | | | | |
| Artigo 20.º | | | Artigo 5.º | | | | | | | | |
| Artigo 21.º | Artigo 4.ºB | | | | | | | | | | |
| Artigo 22.º | Artigo 10.º, n.º 2 | | | | | | | | | | |
| Artigo 23.º | Artigo 9.ºA | | | | | | | | | | |
| Artigo 24.º | Artigo 10.º, n.º 1 | | | | | | | | | | |
| Artigo 25.º | Artigo 9.º | | | | | | | | | | |
| Artigo 26.º | Artigo 5.º | | | | | | | | | | |
| Artigo 27.º | | | Artigo 8.º | | | | | | | | |
| Artigo 28.º, n.º 1 | | | Artigo 9.º, n.º 3 | | | | | | | | |
| Artigo 28.º, n.º 2 | | | Artigo 9.º, n.º 1 | | | | | | | | |
| Artigo 28.º, n.º 3 | | | Artigo 9.º, n.º 2 | | | | | | | | |
| Artigo 28.º, n.º 4 | | | Artigo 9.º, n.º 4 | | | | | | | | |
| Artigo 29.º | | | Artigo 10.º | | | | | | | | |
| Artigo 30.º | | | Artigo 11.º | | | | | | | | |
| Artigo 31.º | | | Artigo 12.º | | | | | | | | |
| Artigo 32.º | | | Artigo 13.º | | | | | | | | |
| Artigo 33.º | | | Artigo 14.º, n.º 1 | | | | | | | | |
| Artigo 34.º | | | Artigo 14.º, n.ºs 2 a 4 | | | | | | | | |
| Artigo 35.º | | | Artigo 15.º | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--|--|-----------------------|--|--|--|--|--|---|--|------------|
| Artigo 36.º | | | Artigo 15.ºA | | | | | | | | |
| Artigo 37.º | | | Artigo 15.ºB | | | | | | | | |
| Artigo 38.º | | | Artigo 15.ºC | | | | | | | | |
| Artigo 39.º | | | Artigo 14.º, n.º 5 | | | | | | | | |
| Artigo 40.º | | | Artigo 16.º | | | | | | | | |
| Artigo 41.º | | | Artigo 17.º | | | | | | | | |
| Artigo 42.º | | | Artigo 18.º | | | | | | | | |
| Artigo 43.º | | | Artigo 20.º, n.º 1 | | | | | | | | |
| Artigo 44.º | | | Artigo 20.º, n.º 2 | | | | | | | | |
| Artigo 45.º | | | Artigo 20.º, n.º 3 | | | | | | | | |
| Artigo 46.º | | | Artigo 19.º | | | | | | | | |
| Artigo 47.º | | | Artigo 19.ºA | | | | | | | | |
| Artigo 48.º | | | Artigo 21.º | | | | | | | | |
| Artigo 49.º | | | Artigo 23.º | | | | | | | | |
| Artigo 50.º | | | Artigo 24.º | | | | | | | | |
| Artigo 51.º, n.ºs 1 e 2 | | | Artigo 22.º, n.º 1 | | | | | | | | |
| Artigo 51.º, n.º 3 | | | Artigo 22.º, n.º 2 | | | | | | | | |
| Artigo 52.º | | | Artigo 25.º | | | | | | | | |
| Artigo 53.º | | | | | | | | | | | Artigo 3.º |
| Artigo 54.º | | | | | | | | | Artigo 2.º, n.º 1 | | |
| Artigo 55.º | | | | | | | | | Artigo 3.º | | |
| Artigo 56.º | | | | | | | | | Artigo 4.º, n.º 1 | | |
| Artigo 57.º | | | | | | | | | Artigo 5.º, n.º 2 | | |
| Artigo 58.º | | | | | | | | | Artigo 6.º | | |
| Artigo 59.º | | | | | | | | | Artigo 7.º, n.ºs 1 e 2 | | |
| Artigo 60.º | | | | | | | | | Artigo 5.º, n.º 1 e artigo 9.º | | |
| Artigo 61.º | | | | | | | | | Artigo 10.º, n.ºs 1 a 4 | | |
| Artigo 62.º | | | | | | | | | Artigo 2.º, n.º 2 e artigo 7.º, n.º 3 | | |

| Presente directiva | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|--------------------|-----------|------------|------------|------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| Artigo 63.º, n.º 1 | | | | | | | | | Artigo 4.º, n.º 2 | | |
| Artigo 63.º, n.º 2 | | | | | | | | | Artigo 8.º | | |
| Artigo 63.º, n.º 3 | | | | | | | | | Artigo 10.º, n.º 5 | | |
| Artigo 64.º | | | | | | | | | Artigo 11.º, n.º 1 | | |
| Artigo 65.º | | | | | | | | | Artigo 12.º | | |
| Artigo 66.º | | | | | Artigo 5.º | | | | | | |
| Artigo 67.º | | | | | Artigo 6.º, n.º 1 | | | | | | |
| Artigo 68.º | | | | | | | | | | | Artigo 2.º, n.º 2 |
| Artigo 69.º | | | | | | | | | | | Artigo 7.º, n.ºs 2 e 3 |
| Artigo 70.º | | | | | | | | Artigo 2.º | | | |
| Artigo 71.º | | | | | | | | Artigo 3.º | | | |
| Artigo 72.º | | | | | | | | Artigo 4.º | | | |
| Artigo 73.º | | | | | | | | Artigo 5.º, n.º 1 | | | |
| Artigo 74.º | | | | | | | | Artigo 5.º, n.º 2 | | | |
| Artigo 75.º | | | | | | | | Artigo 6.º, n.º 2 | | | |
| Artigo 76.º | | | | | | | Artigo 2.º | | | | |
| Artigo 77.º | | | | | | | Artigo 3.º | | | | |
| Artigo 78.º | | | | | | | Artigo 4.º, n.º 1 | | | | |
| Artigo 79.º | | | | | | | Artigo 5.º | | | | |
| Artigo 80.º | | | | | | | Artigo 6.º | | | | |
| Artigo 81.º | | | | | | | Artigo 7.º | | | | |
| Artigo 82.º | | | | | | | Artigo 8.º | | | | |
| Artigo 83.º | | | | | | | Artigo 9.º | | | | |
| Artigo 84.º | | | | | | | Artigo 10.º | | | | |
| Artigo 85.º | | | | | | | | | | | Artigo 9.º |
| Artigo 86.º | | | | | | | | | | Artigo 1.º, n.ºs 3 e 4 | |
| Artigo 87.º | | | | | | | | | | Artigo 2.º | |
| Artigo 88.º | | | | | | | | | | Artigo 3.º, n.ºs 1 a 6 | |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--|--|--------------------------------------|-------------------|--|-----------------------------|--|--|--|----------------------------|-------------------|
| Artigo 89.º | | | | | | | | | | Artigo 4.º | |
| Artigo 90.º | | | | | | | | | | Artigo 5.º | |
| Artigo 91.º | | | | | | | | | | Artigo 6.º | |
| Artigo 92.º | | | | | | | | | | Artigo 7.º | |
| Artigo 93.º | | | | | | | | | | Artigo 8.º | |
| Artigo 94.º | | | | | | | | | | Artigo 9.º | |
| Artigo 95.º | | | | | | | | | | Artigo 10.º | |
| Artigo 96.º | | | | | | | | | | Artigo 11.º | |
| Artigo 97.º, n.ºs 1 a 4 | | | | | | | | | | Artigo 12.º, n.ºs 1 e 2 | |
| Artigo 97.º, n.º 5 | | | | | | | | | | Artigo 12.º, n.º 4 | |
| Artigo 98.º | | | | | | | | | | Artigo 13.º | |
| Artigo 99.º | | | | | | | | | | Artigo 14.º | |
| Artigo 100.º | | | | | | | | | | | Artigo 6.º, n.º 3 |
| Artigo 101.º | | | Artigo 29.ºE | | | | | | | | |
| Artigo 102.º | | | Artigo 29.ºA | | | | | | | | |
| Artigo 103.º | | | Artigo 29.ºC | | | | | | | | |
| Artigo 104.º | | | Artigo 29.ºD | | | | | | | | |
| Artigo 105.º | | | Artigo 29.ºF | | | | | | | | |
| Artigo 106.º, n.º 1 | | | Artigo 29.ºG | | | | | | | | |
| Artigo 106.º, n.º 2 | | | Artigo 29.ºB, 2.º parágrafo | | | | | | | | |
| Artigo 107.º | | | Artigo 29.ºH | | | | | | | | |
| Artigo 108.º | | | Artigo 29.ºI | | | | | | | | |
| Artigo 109.º | | | | | | Artigo 3.º, pontos 1 a 3 | | | | | |
| Artigo 110.º | | | | | | Artigo 3.º, ponto 4 | | | | | |
| Artigo 111.º, n.º 1 | | | Artigo 26.º, 1.º e 2.º parágrafos | | | | | | | | |
| Artigo 111.º, n.º 2 | | | | Artigo 4.º, n.º 1 | | | | | | | |
| Artigo 111.º, n.º 3 | | | Artigo 26.º, 3.º parágrafo | | | | | | | | |

| Presente directiva | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|--------------------------------|-------------|-------------------------------|--------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Artigo 112.º | Artigo 8.º | | Artigo 27.º | | | | | | | | |
| Artigo 113.º | | | | Artigo 4.º, n.º 2 | | Artigo 4.º, n.º 2 | | | | | |
| Artigo 114.º, n.º 1 | | | | Artigo 4.º, n.º 3 | | | | | | | |
| Artigo 114.º, n.º 2 | | | | | | Artigo 4.º, n.º 3 | | | | | |
| Artigo 115.º | | | | | | Artigo 4.º, n.º 1 | | | | | |
| Artigo 116.º | Artigo 11.º | | | | | | | | | | |
| Artigo 117.º | | | Artigo 28.º | | | | | | | | |
| Artigo 118.º | | | Artigo 29.º | | | | | | | | |
| Artigo 119.º | | | | | | | | | | | Artigo 4.º, 1.º parágrafo |
| Artigo 120.º | | Artigo 2.ºA, 1.º parágrafo | | | | | | | | | |
| Artigo 121.º | | Artigo 2.ºB | Artigo 37.ºA | | | | | | | | |
| Artigo 122.º | | | Artigo 30.º | | | | | | | | |
| Artigo 123.º | | | Artigo 33.º | | | | | | | | |
| Artigo 124.º | | | | | | | | | | | Artigo 5.º |
| Artigo 125.º | Artigo 12.º | | Artigo 31.º | | | | Artigo 4.º, n.º 2 | | Artigo 11.º, n.º 2 | Artigo 12.º, n.º 3 | |
| Artigo 126.º, 1.º parágrafo | Artigo 21.º | | | | | | | | | | |
| Artigo 126.º, 2.º parágrafo | | | Artigo 32.º | | | | | | | | |
| Artigo 127.º | | | Artigo 28.ºA | | | | | | | | |
| Artigo 128.º | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Artigo 129.º | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Artigo 130.º | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Anexo I | | Anexo | | | | | | | | | |
| Anexo II | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Anexo III | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |