

## Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto

### Estatuto do Medicamento

1 - O presente decreto-lei marca uma profunda mudança no sector do medicamento, designadamente nas áreas do fabrico, controlo da qualidade, segurança e eficácia, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos para uso humano.

Na disciplina jurídica dos medicamentos de uso humano desempenhou um papel fundamental o Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, que deu coerência dogmática e sistemática a um sector até então regido por um conjunto disperso de normas.

Contudo, o incessante progresso técnico e científico, os novos problemas, as novas prioridades políticas e a necessidade de adaptar a legislação nacional aos comandos emanados dos órgãos competentes da Comunidade Europeia conduziu outra vez a uma fragmentação excessiva da legislação aplicável aos medicamentos para uso humano.

O presente decreto-lei procede, deste modo, à transposição da legislação comunitária e à revisão, em conformidade, da legislação vigente.

2 - A legislação até agora dispersa é reunida num único texto legal, respeitando-se, no entanto, a autonomia e especialidade de certas matérias, que se mantiveram fora do âmbito de aplicação do presente decreto-lei. Algumas, aliás, constituem já instrumentos legislativos com os quais o presente decreto-lei terá de interagir, designadamente com a Lei dos Ensaio Clínicos e com os diplomas dos regimes de preços e participações do Estado no preço dos medicamentos.

3 - Neste Estatuto há aspectos que merecem ser sublinhados pelo que têm de inovador.

Um destaque especial merece a matéria relativa aos procedimentos de autorização de introdução no mercado, crescentemente variados. Aos procedimentos nacional, de reconhecimento mútuo e centralizado, já hoje previstos na legislação nacional e comunitária, é aditado agora o procedimento descentralizado, que permite a uma empresa efectuar, em vários Estados membros e em simultâneo, um pedido de autorização de introdução no mercado.

4 - O regime da renovação das autorizações de introdução no mercado é profundamente alterado. Com efeito, até à presente data as autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano eram obrigatoriamente renováveis de cinco em cinco anos mas, de agora em diante, passa a vigorar o princípio da renovação única e por período ilimitado, salvo se razões de farmacovigilância impuserem solução diferente.

5 - No que se refere a outras formas de introdução e comercialização no mercado de medicamentos, o presente decreto-lei actua em vários sentidos.

Pela primeira vez, a legislação nacional ocupa-se de institutos há muito consagrados na jurisprudência dos tribunais comunitários e, crescentemente, na legislação de vários Estados membros da Comunidade Europeia, como é o caso do instituto das importações paralelas de medicamentos.

São ainda agilizados e corrigidos alguns aspectos de procedimentos especiais de autorização, como os relativos à utilização especial de medicamentos ou da sua aquisição directa.

Paralelamente, em cumprimento de uma obrigação comunitária, introduz-se um novo procedimento, a autorização excepcional, que permitirá dotar o mercado nacional de oferta de medicamentos não comercializados entre nós nem objecto de pedidos de autorização de introdução no mercado ao abrigo dos procedimentos tradicionais.

Estas medidas visam permitir uma maior oferta e concorrência, no mercado nacional, no que concerne aos medicamentos, sem prejuízo da necessidade de assegurar o respeito pela saúde pública e pelos interesses dos consumidores.

6 - Entre as matérias reguladas pelo presente Estatuto do Medicamento, cumpre destacar algumas que, pela novidade ou releitura, se consideram mais importantes.

Salienta-se, a este propósito, a reformulação de alguns institutos particularmente relevantes na óptica do consumidor.

É o caso da rotulagem e do folheto informativo, que é alvo de uma preocupação especial que se consubstancia na garantia do fornecimento de uma informação correcta e compreensível ao público, especialmente tratando-se de medicamentos que interfiram com a capacidade de condução de veículos.

É também o caso da publicidade dos medicamentos. O presente decreto-lei aperfeiçoa o regime até hoje constante do Decreto-Lei n.º 100/94, de 19 de Abril. Neste particular, foi considerada especialmente a necessidade de assegurar o pleno respeito pelo direito à saúde, conjugado com a protecção constitucional dos consumidores, no quadro dos valores constitucionalmente protegidos e também acolhidos no plano da ordem jurídica e jurisdicional da União Europeia.

Particular destaque merece, também, a inovação relativa à prescrição de medicamentos que, gradualmente, passará a ser feita por via electrónica.

Uma das vantagens deste mecanismo consiste no facto de todos os medicamentos serem prescritos com a indicação da denominação comum da substância activa.

7 - O objectivo de consolidação num diploma principal de um conjunto muito significativo de diplomas e matérias até hoje reguladas em legislação avulsa é ainda acompanhado de outro objectivo já assinalado, que é o de proceder a uma transposição coerente e sistemática das mais recentes directivas emanadas pelos órgãos competentes da Comunidade Europeia.

Deste modo, partindo da codificação operada pela Directiva n.º 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativamente aos medicamentos para uso humano, foi tido em conta o processo de revisão da legislação farmacêutica comunitária, que culminou na recente adopção da Directiva n.º 2004/27/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004.

8 - Procurou ainda dotar-se o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), no plano interno, de competências e mecanismos que permitam uma acção mais eficaz, designadamente na fiscalização do respeito pela legislação nacional e no aconselhamento científico da indústria nacional, no plano externo, reforçando os instrumentos de cooperação com organizações e organismos internacionais, em especial no quadro europeu.

9 - Tem igualmente o Governo a consciência de que a implementação deste decreto-lei exige, para a sua plena aplicação, uma importante acção por parte dos agentes económicos no mercado. Mas é também certo que a sua execução exige da Administração Pública que tutela o sector um grande esforço de readaptação em ordem ao cumprimento das exigências dele decorrentes.

10 - Finalmente, mas não menos relevante, este decreto-lei regulamenta igualmente a base XXI da Lei de Bases da Saúde, a qual remete a actividade farmacêutica para legislação especial, submetendo-a à disciplina e fiscalização dos ministérios competentes de forma a garantir a defesa e a protecção da saúde, a satisfação das necessidades da população e a racionalização do consumo de medicamentos.

Foi promovida a audição do Conselho Nacional do Consumo.

O INFARMED participou na elaboração das normas constantes do presente decreto-lei.

Foram ouvidas, a título facultativo, a Ordem dos Médicos, a Ordem dos Farmacêuticos, Ordem dos Médicos Dentistas, a Associação Nacional das Farmácias, a Associação de Farmácias de Portugal, a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial, a Associação Portuguesa de Empresas de Distribuição, a Agência Portuguesa para o Investimento, a Associação Portuguesa das Empresas Químicas, a Associação dos Cegos e Amblíopes de Portugal, a Associação Portuguesa de Alimentação Racional e Dietética, a Associação Portuguesa das Empresas de Dispositivos Médicos, a Associação Portuguesa de Genéricos, a Associação Portuguesa das Empresas de Publicidade e Comunicação, a Plataforma Saúde em Diálogo e outras associações representativas do sector.

Foi ouvida a Comissão Nacional de Protecção de Dados.

Assim:

No desenvolvimento do regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 48/90, de 24 de Agosto, nos termos da alínea c) do n.º 1 do artigo 198.º, o Governo decreta o seguinte:

## CAPÍTULO I

### Disposições Gerais

#### SECÇÃO I

#### Objecto, âmbito e definições

##### Artigo 1.º

##### Objecto

1 - O presente decreto-lei estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respectiva inspecção, incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas.

2 - O presente decreto-lei transpõe:

- a) A Directiva n.º 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, adiante designada por Directiva n.º 2001/83;

- b) O artigo 31.º da Directiva n.º 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro de 2003, que estabelece normas de qualidade e segurança em relação à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos e que altera a Directiva n.º 2001/83;
  - c) A Directiva n.º 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de Junho de 2003, que altera a Directiva n.º 2001/83/CE;
  - d) A Directiva n.º 2003/94/CE, da Comissão, de 8 de Outubro de 2003, que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano;
  - e) A Directiva n.º 2004/24/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Directiva n.º 2001/83/CE;
  - f) A Directiva n.º 2004/27/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que alterou a Directiva n.º 2001/83/CE.
- 3 - Os anexos ao presente decreto-lei fazem dele parte integrante.

#### Artigo 2.º

#### **Âmbito de aplicação**

1 - Sem prejuízo do disposto em legislação especial e nos números seguintes, o presente decreto-lei aplica-se aos medicamentos preparados industrialmente ou em cujo fabrico intervenha um processo industrial.

2 - Excluem-se do âmbito de aplicação do presente decreto-lei:

- a) Os produtos intermédios destinados a transformação posterior por um fabricante autorizado, salvo o disposto no n.º 4;
- b) Os medicamentos manipulados, designadamente na forma de preparados officinais ou de fórmulas magistrais;
- c) Os medicamentos experimentais, salvo disposição em contrário;
- d) Os radionúclidos utilizados sob a forma de fontes seladas;
- e) O sangue total, o plasma e as células sanguíneas de origem humana, à excepção do plasma e das células estaminais hematopoiéticas que sejam utilizadas em terapia celular, em cuja produção intervenha um processo industrial.

3 - O presente decreto-lei não prejudica a aplicação:

- a) Da legislação relativa à protecção contra radiações de pessoas sujeitas a exames ou tratamento médicos ou relativa à protecção da saúde contra o perigo de radiações ionizantes;
- b) Do acordo europeu relativo ao intercâmbio de substâncias terapêuticas de origem humana, enquanto vincular a Comunidade Europeia e o Estado português;

- c) Do disposto na lei relativamente à comercialização, dispensa ou utilização de medicamentos contraceptivos ou abortivos, sem prejuízo da obrigação de comunicação à Comissão Europeia;
- d) Do regime previsto na legislação comunitária aplicável aos medicamentos cuja autorização de introdução no mercado compete a órgãos da Comunidade Europeia.

4 - Aos produtos intermédios e aos medicamentos exclusivamente destinados a exportação é aplicável o disposto nos artigos 55.º a 76.º

### Artigo 3.º

#### Definições

1 - Para efeitos do disposto no presente decreto-lei, entende-se por:

- a) «Abuso de medicamentos», a utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos, associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas;
- b) «Acondicionamento primário», recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto directo com o medicamento;
- c) «Acondicionamento secundário», embalagem exterior em que o acondicionamento primário é colocado;
- d) «Agência», a Agência Europeia de Medicamentos, instituída pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004;
- e) «Alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado», a alteração dos termos em que uma autorização de introdução no mercado de um medicamento foi concedida, desde que não seja qualificável como extensão;
- f) «Alteração menor ou alteração de tipo IA ou alteração de tipo IB», a alteração prevista no anexo III ao presente decreto-lei, desde que respeite as condições aí previstas;
- g) «Alteração maior ou alteração de tipo II», a alteração que não possa ser qualificada como alteração menor ou como extensão;
- h) «Avaliação benefício-risco», a avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento face aos riscos no que toca à saúde dos doentes ou à saúde pública e relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo;
- i) «Apresentação», dimensão da embalagem tendo em conta o número de unidades;
- j) «Boas práticas de fabrico», a componente da garantia da qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com normas de qualidade adequadas à utilização prevista;
- l) «Comercialização efectiva», disponibilização de medicamentos em locais de dispensa ao público, em quantidade suficiente para abastecer o mercado nacional durante um período de tempo contínuo não inferior a um ano;

- m) «Denominação comum», designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde para substâncias activas de medicamentos (DCI), de acordo com regras definidas e que não pode ser objecto de registo de marca ou de nome, ou, na falta desta, a designação comum habitual ou nome genérico de uma substância activa de um medicamento, nos termos adaptados a Portugal ou definidos periodicamente pela autoridade nacional reguladora do sector do medicamento, o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, adiante designado por INFARMED;
- n) «Distribuição por grosso», actividade de abastecimento, posse, armazenagem ou fornecimento de medicamentos destinados à transformação, revenda ou utilização em serviços médicos, unidades de saúde e farmácias, excluindo o fornecimento ao público;
- o) «Dosagem», teor de substância activa, expresso em quantidade por unidade de administração ou por unidade de volume ou de peso, segundo a sua apresentação;
- p) «Estado membro», Estado membro da Comunidade Europeia e, se cumpridas as exigências previstas em tratado internacional, outros Estados Parte no Acordo do Espaço Económico Europeu ou em acordo equiparado;
- q) «Estudo de segurança pós-autorização», um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado;
- r) «Estojo ou kit», qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionúclidos no medicamento radiofarmacêutico final, nomeadamente antes da sua administração;
- s) «Excipiente», qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junte às substâncias activas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação ou estabilidade, modificar as suas propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade;
- t) «Extensão», a alteração de valor equivalente a uma nova autorização, nos casos previstos no anexo IV ao presente decreto-lei, que pressupõe a apresentação de um novo pedido de autorização;
- u) «Folheto informativo», informação escrita que se destina ao utilizador e que acompanha o medicamento;
- v) «Forma farmacêutica», estado final que as substâncias activas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado;
- x) «Fórmula magistral», qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado;
- z) «Gases medicinais», os gases ou a mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto directo com o organismo humano e que

desenvolvam uma actividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico in vivo ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes;

- aa) «Garantia da qualidade farmacêutica», todo o conjunto de medidas organizadas destinadas a garantir que os medicamentos e os medicamentos experimentais tenham a qualidade necessária para a utilização prevista;
- bb) «Gerador», qualquer sistema que contenha um radionúclido genitor determinado a partir do qual se produz um radionúclido de filiação, obtido por eluição ou por outro método e utilização num radiofármaco;
- cc) «Importador paralelo», a pessoa singular ou colectiva que, não sendo titular de autorização de introdução no mercado português de um medicamento considerado, seja titular de uma autorização de importação paralela (IP) de um medicamento idêntico ou essencialmente similar legalmente comercializado num Estado membro;
- dd) «Matéria-prima», qualquer substância, activa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo;
- ee) «Medicamento», toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;
- ff) «Medicamento à base de plantas», qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias activas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;
- gg) «Medicamento considerado», medicamento objecto de autorização de introdução no mercado válida em Portugal com a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e as mesmas indicações terapêuticas de um medicamento objecto de importação paralela;
- hh) «Medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos», medicamento preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de factores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana;
- ii) «Medicamento de referência», medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;
- jj) «Medicamento equivalente», o medicamento tradicional à base de plantas que se caracteriza por possuir as mesmas substâncias activas, independentemente dos excipientes utilizados, uma finalidade pretendida idêntica, uma dosagem e posologia equivalentes e uma via de

administração idêntica à do medicamento tradicional à base de plantas a que o pedido se refere;

- ll) «Medicamento essencialmente similar», o medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados;
- mm) «Medicamento experimental», a forma farmacêutica de uma substância activa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada mas que sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada;
- nn) «Medicamento genérico», medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;
- oo) «Medicamento homeopático», medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios;
- pp) «Medicamento imunológico», vacinas, toxinas e soros, incluindo, nomeadamente, qualquer produto administrado para produzir uma imunidade activa ou passiva específica, bem como qualquer produto destinado a diagnosticar, induzir ou reduzir uma hipersensibilidade específica na resposta imunológica a um agente alergeno;
- qq) «Medicamento órfão», qualquer medicamento que, ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, seja designado como tal;
- rr) «Medicamento radiofarmacêutico», qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionúclidos ou isótopos radioactivos destinados a diagnóstico ou a utilização terapêutica;
- ss) «Medicamento tradicional à base de plantas», qualquer medicamento à base de plantas que respeite o disposto no artigo 141.º;
- tt) «Medida urgente de segurança», uma alteração transitória da informação sobre o medicamento constante da autorização e que afecte as informações de segurança contidas no resumo das características do medicamento, nomeadamente indicações, posologia, contra-indicações, advertências e reacções adversas, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento;
- uu) «Nome do medicamento», designação do medicamento, a qual pode ser constituída por uma marca insusceptível de confusão com a denominação comum, pela denominação comum acompanhada de uma marca ou pelo nome do requerente ou do titular da autorização, contanto que não

- estabeleça qualquer equívoco com as propriedades terapêuticas e a natureza do medicamento;
- vv) «Ocultação», dissimulação deliberada da identidade de um medicamento experimental, de acordo com as instruções do promotor;
  - xx) «Precursor», qualquer outro radionúclido usado para a marcação radioactiva de uma outra substância antes da sua administração;
  - zz) «Pessoa qualificada», o director técnico ou o técnico qualificado que, em relação ao titular da autorização de fabrico ou de importação, assume as responsabilidades previstas na presente lei e na lei dos ensaios clínicos;
  - aaa) «Preparações à base de plantas», preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos como a extracção, a destilação, a expressão, o fraccionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extractos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados;
  - bbb) «Preparado oficial», qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço;
  - ccc) «Profissional de saúde», a pessoa legalmente habilitada a prescrever, dispensar ou administrar medicamentos, designadamente, médicos, médicos dentistas, médicos veterinários, odontologistas ou farmacêuticos;
  - ddd) «Quebra da ocultação», quebra do código de identificação do medicamento ocultado;
  - eee) «Reacção adversa», qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correcção ou modificação de funções fisiológicas;
  - fff) «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;
  - ggg) «Reacção adversa inesperada», qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências sejam incompatíveis com os dados constantes do resumo das características do medicamento;
  - hhh) «Receita médica», documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos determinados;
  - iii) «Relatório periódico de segurança», a comunicação periódica e actualizada da informação de segurança disponível a nível mundial referente a cada medicamento, acompanhada da avaliação científica dos riscos e benefícios do mesmo;

- jjj) «Representante local», pessoa designada pelo titular da autorização para o representar perante as autoridades públicas portuguesas;
- lll) «Risco associado», qualquer situação ou circunstância, relacionada com a qualidade, a segurança ou eficácia de um medicamento, que possa pôr em causa a saúde dos doentes ou a saúde pública, bem como produzir efeitos indesejáveis sobre o ambiente;
- mmm) «Rotulagem», menções contidas no acondicionamento secundário ou no acondicionamento primário;
- nnn) «Substância», toda a matéria, seja qual for a sua origem, humana, animal, vegetal ou química;
- ooo) «Substâncias derivadas de plantas», quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquenes não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico, definidas através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade, se existir, e o autor;
- ppp) «Transferência», a mudança do titular de uma autorização de um medicamento, desde que não se traduza apenas na mudança do nome do titular, que permanece o mesmo.

2 - Em caso de dúvida e quando, de acordo com a globalidade das suas características, um determinado produto possa ser abrangido pela definição de medicamento, nos termos do disposto na alínea ee) do número anterior, aplicam-se as disposições do presente decreto-lei.

3 - Para efeitos do disposto na alínea bbb) do n.º 1, é aceite qualquer farmacopeia ou formulário reconhecido em Portugal, neles se incluindo as farmacopeias e formulários oficiais aprovados ou reconhecidos pelo órgão máximo do INFARMED.

4 - As definições constantes do n.º 1 devem ser interpretadas à luz das directrizes elaboradas pela Comissão da Comunidade Europeia, adiante designada Comissão Europeia e adoptadas por regulamento do INFARMED.

## SECÇÃO II

### Princípios Gerais

#### Artigo 4.º

#### Protecção da saúde pública

1 - As disposições do presente decreto-lei devem ser interpretadas e aplicadas de acordo com o princípio do primado da protecção da saúde pública.

2 - A suspensão, revogação ou alteração de autorizações ou registos relativos a medicamentos por razões de protecção da saúde pública, bem como outros actos praticados pelo INFARMED com o mesmo objectivo, têm carácter urgente.

#### Artigo 5.º

#### Uso racional do medicamento

1 - A utilização dos medicamentos no âmbito do sistema de saúde, nomeadamente através da prescrição médica ou da dispensa pelo farmacêutico, deve realizar-se no

respeito pelo princípio do uso racional do medicamento, no interesse dos doentes e da saúde pública, nos termos previstos no presente decreto-lei e na demais legislação aplicável.

2 - Os profissionais de saúde assumem, no âmbito das respectivas responsabilidades, um papel fundamental na utilização racional dos medicamentos e na informação dos doentes e consumidores quanto ao seu papel no uso correcto e adequado dos medicamentos.

#### Artigo 6.º

##### **Obrigação de fornecimento e dispensa**

1 - Os fabricantes, importadores, distribuidores por grosso, farmácias de oficina, serviços farmacêuticos hospitalares e locais autorizados a vender medicamentos não sujeitos a receita médica estão obrigados a fornecer, a dispensar ou a vender os medicamentos que lhes sejam solicitados, nas condições previstas no presente decreto-lei e na demais legislação aplicável.

2 - Os responsáveis pelo fabrico, distribuição, venda e dispensa de medicamentos têm de respeitar o princípio da continuidade do serviço à comunidade.

#### Artigo 7.º

##### **Desburocratização e transparência**

1 - Tendo em vista a desburocratização, a simplificação e a celeridade dos procedimentos, o INFARMED deve dispensar a realização de formalidades ou diligências e a apresentação de documentos que, fundamentadamente, considere desnecessários, desde que tal não prejudique o disposto em normas imperativas do presente decreto-lei e demais legislação aplicável.

2 - O INFARMED divulga junto do público o seu regulamento interno e o das comissões bem como, relativamente às matérias abrangidas pelo disposto no presente decreto-lei e sem prejuízo do disposto no artigo 188.º, os pontos da ordem do dia das reuniões, um relato das votações e das decisões adoptadas, acompanhados, nestes últimos casos, de uma exposição dos motivos e das opiniões minoritárias.

#### Artigo 8.º

##### **Denominações nacionais**

1 - A cada substância activa medicamentosa é atribuída, pelo INFARMED, uma denominação comum.

2 - No âmbito das suas atribuições, o INFARMED publica as denominações comuns portuguesas e, no quadro da Farmacopeia Europeia, a lista de termos-padrão aplicáveis às formas farmacêuticas, vias de administração, acondicionamentos dos medicamentos e suas actualizações posteriores.

## SECÇÃO III

### **Informação do medicamento**

#### Artigo 9.º

#### **Dever de colaboração e informação**

1 - Com o objectivo de assegurar a protecção da saúde pública e os demais objectivos do presente decreto-lei, as instituições que exercem funções no âmbito do Sistema de Saúde fornecem ao INFARMED quaisquer dados ou informações decorrentes das suas competências e considerados necessários à boa aplicação das disposições do mesmo decreto-lei.

2 - Os fabricantes, titulares de autorizações ou registos, distribuidores por grosso e entidades legalmente autorizadas a adquirir directamente ou a dispensar medicamentos ao público devem disponibilizar ao INFARMED qualquer informação de que disponham, nos domínios cobertos pelo presente decreto-lei, nos casos e termos previstos em regulamento deste Instituto.

#### Artigo 10.º

#### **Informação do medicamento**

A informação relativa a cada medicamento autorizado ou registado, nomeadamente o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo, deve ser elaborada com o objectivo de garantir a utilização segura e eficaz dos medicamentos, acompanhar cada apresentação do medicamento e apresentar-se adaptada aos profissionais de saúde e ao consumidor, conforme os casos, evitando, designadamente textos e sua formatação, desenhos, cores ou formulações que possam criar dificuldades na identificação dos medicamentos ou na distinção das diferentes dosagens e formas farmacêuticas.

#### Artigo 11.º

#### **Base de dados nacional de medicamentos**

1 - O INFARMED assegura a existência e actualização de uma base de dados nacional de medicamentos da qual constem todos os medicamentos possuidores de uma autorização de introdução no mercado válida em Portugal ou que beneficiem de uma outra autorização ou registo que, de modo específico, justifique a sua inclusão.

2 - O INFARMED disponibiliza a base de dados ao Sistema de Saúde, aos profissionais de saúde e ao público, em moldes a definir para cada um dos destinatários, por regulamento do INFARMED, sem prejuízo do disposto no artigo 192.º

#### Artigo 12.º

#### **Agentes autorizados**

1 - O INFARMED publica e mantém actualizados, designadamente na sua página electrónica, registos nacionais de fabricantes, distribuidores por grosso, farmácias, importadores paralelos e locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.

2 - O INFARMED publica e mantém actualizada, designadamente na sua página electrónica, uma lista das pessoas singulares ou colectivas autorizadas a adquirir

directamente medicamentos, bem como das pessoas que, por força de legislação especial, se encontrem autorizadas a adquirir, comercializar ou dispensar medicamentos.

### Artigo 13.º

#### **Código nacional do medicamento**

Nos termos a aprovar pelo Ministro da Saúde, é estabelecido um código nacional do medicamento, de aplicação geral, que facilite a rápida identificação do medicamento, respectiva autenticação e rastreabilidade.

## CAPÍTULO II

### **Autorização de introdução no mercado**

#### SECÇÃO I

#### **Disposições gerais**

#### SUBSECÇÃO I

#### **Procedimento de autorização**

### Artigo 14.º

#### **Autorização**

1 - Salvo disposição em contrário, a comercialização de medicamentos no território nacional está sujeita a autorização do órgão máximo do INFARMED.

2 - Sempre que um medicamento tiver obtido uma autorização de introdução no mercado, quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões que venham a ser autorizadas, consideram-se incluídas na autorização de introdução no mercado inicialmente concedida.

3 - Todas as autorizações a que se referem os números anteriores fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado, não conferindo, nomeadamente, direito a qualquer prazo adicional de protecção de dados.

4 - A concessão de uma autorização não prejudica a responsabilidade, civil ou criminal, do titular da autorização de introdução no mercado ou do fabricante.

### Artigo 15.º

#### **Requerimento**

1 - A autorização é concedida a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, do qual conste:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede, num Estado membro, do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra Estado membro;
- c) Nome proposto para o medicamento;

d) Número de volumes que constituem o processo.

2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos e documentos, em língua portuguesa:

- a) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum, ou, na sua falta, da menção da denominação química;
- b) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;
- c) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
- d) Fundamentos que justifiquem a adopção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;
- e) Uma ou mais reproduções do projecto de resumo das características do medicamento, dos acondicionamentos, primário e secundário, e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;
- f) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;
- g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico;
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- i) Resultado dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;
- j) Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;
- l) Relatório de avaliação dos riscos ambientais colocados pelo medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para a limitação dos riscos;
- m) Declaração comprovativa de que os ensaios clínicos realizados fora da Comunidade Europeia respeitaram os requisitos éticos exigidos pela legislação relativa aos ensaios clínicos;
- n) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento noutros Estados membros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respectiva fundamentação;
- o) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento em países terceiros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respectiva fundamentação;

- p) Indicação dos Estados membros em que tenha sido apresentado pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão, incluindo cópias dos resumos de características dos medicamentos e dos folhetos informativos aí propostos ou autorizados;
- q) Quando aplicável, cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, nos termos previstos no Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, acompanhado de uma cópia do parecer da Agência;
- r) Indicação dos elementos em relação aos quais deve ser garantida a confidencialidade, após a eventual concessão da autorização, acompanhada da respectiva fundamentação, em cada caso;
- s) Versão não confidencial dos documentos abrangidos pelo disposto na alínea anterior;
- t) Comprovativo do pagamento da taxa devida;
- u) Outros elementos e informações exigidos no anexo I.

3 - O pedido é acompanhado de todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de serem favoráveis ao requerente e de todos os elementos respeitantes a qualquer teste ou ensaio farmacêutico, pré-clínico ou clínico do medicamento, ainda que incompleto ou interrompido.

4 - Mediante justificação, o requerente pode solicitar o diferimento da apresentação dos resultados das avaliações referidas na alínea e) ou de resultados de ensaios previstos na alínea i), ambos do n.º 2, sendo a data da apresentação definida, sempre que aplicável, pelo INFARMED.

5 - Os documentos e informações relativos ao disposto nas alíneas h) e i) do n.º 2 são acompanhados de resumos pormenorizados, elaborados em conformidade com o disposto no Anexo I, e assinados por peritos que possuam as habilitações técnicas e profissionais necessárias, as quais devem constar de um breve currículo, que acompanha os resumos.

6 - Os documentos previstos na segunda parte das alíneas n) e o) do n.º 2 são apresentados em versão oficial, acompanhados de tradução oficial para a língua portuguesa, salvo quando esta seja expressamente dispensada pelo INFARMED.

7 - A designação de um representante local não exime o requerente das responsabilidades que para este resultam do presente decreto-lei.

#### Artigo 16.º

#### **Instrução do processo**

1 - O INFARMED verifica, no prazo de dez dias, a regularidade da apresentação do requerimento e, quando for caso disso, dos elementos comprovativos da aplicação do disposto nos artigos 19.º a 22.º, podendo solicitar ao interessado que forneça, no prazo que fixar para o efeito, os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários.

2 - O requerimento que não respeite o disposto no artigo 15.º é considerado inválido e devolvido ao requerente acompanhado dos fundamentos da invalidação.

3 - Decorrido o prazo do n.º 1 sem que o INFARMED devolva o requerimento ao requerente ou sem que o notifique para fornecer os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários, o pedido é considerado válido.

4 - As informações transmitidas com o requerimento são permanentemente actualizadas pelo requerente, no que se refere aos dados de segurança do medicamento e no que se refere aos elementos referidos nas alíneas n), o) e p) do n.º 2 do artigo anterior.

5 - Do processo de autorização tem de constar um relatório de avaliação actualizado com as observações produzidas na apreciação do pedido, em especial as respeitantes aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos do medicamento.

6 - Até ao termo do prazo previsto no n.º 1 do artigo 23.º, o INFARMED pode solicitar ao requerente, no prazo que fixar para o efeito, a prestação das informações e dos esclarecimentos, bem como a transmissão dos documentos, considerados necessários, sob pena de indeferimento.

7 - Sempre que tome conhecimento de que um pedido de autorização de introdução no mercado relativo ao mesmo medicamento foi anteriormente apresentado e se encontra em apreciação noutro Estado membro, o INFARMED suspende a instrução do pedido, informando o requerente do procedimento aplicável, nos termos previstos no presente decreto-lei e na legislação comunitária aplicável.

8 - A decisão referida no número anterior é notificada ao requerente da autorização de introdução no mercado e à autoridade competente do Estado membro em causa.

9 - As regras técnicas relativas à instrução do procedimento de autorização de introdução no mercado de medicamentos, bem como as normas técnicas a que ficam sujeitos os ensaios pré-clínicos ou clínicos, constam do anexo I.

#### Artigo 17.º

##### **Controlo laboratorial**

1 - O INFARMED pode submeter ou exigir que o requerente submeta ao laboratório oficial de comprovação da qualidade do Instituto ou a um laboratório de reconhecida idoneidade, público ou privado, o medicamento, as matérias-primas, os produtos intermédios ou outros, designadamente para certificar em ensaio laboratorial a adequação dos elementos referidos na alínea h) do n.º 2 do artigo 15.º.

2 - Os resultados dos exames devem ser apresentados no prazo fixado pelo INFARMED.

#### Artigo 18.º

##### **Resumo das características do medicamento**

1 - Para além de outras exigidas por lei, o resumo das características do medicamento inclui as seguintes informações, pela ordem seguinte:

- a) Nome do medicamento, seguido da dosagem e da forma farmacêutica;
- b) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e em componentes do excipiente cujo conhecimento seja necessário para uma

correcta administração do medicamento, de acordo com as respectivas denominações comuns ou químicas;

- c) Informações clínicas:
  - i) Indicações terapêuticas;
  - ii) Posologia e modo de administração para adultos e, quando aplicável, para crianças;
  - iii) Contra-indicações;
  - iv) Advertências e precauções especiais de utilização;
  - v) Interações medicamentosas e outras formas de interacção;
  - vi) Utilização durante a gravidez e o aleitamento;
  - vii) Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas;
  - viii) Efeitos indesejáveis;
  - ix) Sobredosagem, incluindo sintomas, medidas de emergência e antídotos;
- d) Propriedades farmacológicas:
  - i) Propriedades farmacodinâmicas;
  - ii) Propriedades farmacocinéticas;
  - iii) Dados de segurança pré-clínica;
- e) Informações farmacêuticas:
  - i) Lista de excipientes;
  - ii) Incompatibilidades graves;
  - iii) Prazo de validade, antes e, se necessário, após a primeira abertura do acondicionamento primário ou a reconstituição do medicamento;
  - iv) Precauções especiais de conservação;
  - v) Natureza e composição do acondicionamento primário;
  - vi) Precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos derivados desses medicamentos, caso existam;
- f) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização;
- g) Número ou números de autorização de introdução no mercado do medicamento;
- h) Data da primeira autorização ou renovação da autorização;
- i) Data da revisão do texto.

2 - O resumo das características do medicamento é aprovado pelo INFARMED e notificado ao requerente, nos termos previstos no n.º 2 do artigo 26.º

3 - O resumo das características do medicamento é actualizado, em conformidade com a lei, devendo o titular da autorização de introdução no mercado apresentar os pedidos de alteração adequados, por sua iniciativa ou após solicitação do INFARMED.

4 - Nos casos abrangidos pelo artigo seguinte, é permitida a aprovação de um resumo das características do medicamento idêntico ao do medicamento de referência,

sem prejuízo de não ser permitida a divulgação, por qualquer forma, das partes do resumo das características do medicamento que se refiram às indicações ou à dosagem que ainda se encontrem protegidas por direitos de propriedade industrial na altura da comercialização do medicamento genérico.

#### Artigo 19.º

##### **Ensaios**

1 - Sem prejuízo dos direitos da propriedade industrial, o requerente fica dispensado de apresentar os ensaios pré-clínicos e clínicos previstos na alínea i) do n.º 2 do artigo 15.º se puder demonstrar que o medicamento é um genérico de um medicamento de referência que tenha sido autorizado num dos Estados membros ou na Comunidade, há pelo menos oito anos.

2 - Quando o medicamento de referência não tiver sido autorizado em Portugal e o requerente indicar o Estado membro em que o medicamento de referência está ou foi autorizado, o INFARMED solicita à autoridade competente desse Estado membro documento comprovando que o referido medicamento está ou foi autorizado, bem como o fornecimento da composição completa do medicamento e, se necessário, de demais documentação que considere relevante.

3 - Os medicamentos genéricos autorizados ao abrigo do presente artigo só podem ser comercializados, consoante os casos:

- a) Dez anos após a autorização inicial do medicamento de referência, concedida a nível nacional ou comunitário;
- b) Onze anos após a autorização inicial do medicamento de referência, caso, nos primeiros oito dos dez anos, o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento de referência tenha obtido uma autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas que, na avaliação científica prévia à sua autorização, se considere trazerem um benefício clínico significativo face às terapêuticas até aí existentes.

4 - Para efeito do disposto nos números anteriores, entende-se que:

- a) Os diferentes sais, ésteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância activa são considerados uma mesma substância activa, a menos que difiram significativamente em propriedades relacionadas com a segurança ou a eficácia, caso em que o requerente tem de fornecer dados suplementares destinados a comprovar a segurança e a eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada;
- b) As diferentes formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica;
- c) O requerente pode ser dispensado da obrigação de apresentação de estudos de biodisponibilidade se demonstrar que o medicamento genérico satisfaz os critérios específicos definidos para a matéria em directrizes adoptadas pelo INFARMED ou no espaço comunitário.

5 - Os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados têm de ser apresentados sempre que um dos seguintes casos se verifique:

- a) O medicamento não está abrangido pelo disposto no número anterior;

- b) A bioequivalência não pode ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade;
- c) O medicamento apresenta, relativamente ao medicamento de referência, alterações da ou das substâncias activas, das indicações terapêuticas, da dosagem, da forma farmacêutica ou da via de administração.

6 - Caso um medicamento biológico similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, às diferenças relacionadas com as matérias-primas ou relativas aos processos de fabrico, são apresentados os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados e relacionados com essas condições, em termos que correspondam aos critérios pertinentes constantes do Anexo I e das orientações adoptadas em conexão com os mesmos, e sem prejuízo para a circunstância de não ser exigível a apresentação de resultados de outros ensaios constantes do processo do medicamento de referência.

7 - Para além do disposto nos n.os 1 a 3, o titular de uma autorização de introdução no mercado tem direito a um ano de protecção de dados, não cumulativo, quando tiver apresentado um pedido para uma nova indicação terapêutica de uma substância activa bem conhecida e realizado ensaios pré-clínicos ou clínicos significativos relativos à nova indicação.

8 - Sem prejuízo do disposto no artigo 102.º do Código da Propriedade Industrial, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 36/2003, de 5 de Março, a realização dos estudos e ensaios necessários à aplicação dos n.os 1 a 6, e as exigências práticas daí decorrentes, não são contrárias aos direitos relativos a patentes ou a certificados complementares de protecção de medicamentos.

#### Artigo 20.º

##### **Uso clínico bem estabelecido**

1 - Sem prejuízo dos direitos da propriedade industrial, o requerente fica dispensado de apresentar os ensaios pré-clínicos e clínicos previstos na alínea i) do n.º 2 do artigo 15.º se puder demonstrar que as substâncias activas do medicamento têm tido um uso clínico bem estabelecido na Comunidade Europeia há, pelo menos, dez anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, nos termos das condições previstas no anexo I.

2 - No caso previsto no número anterior, os resultados dos ensaios têm de ser substituídos por bibliografia científica adequada, devendo o relatório previsto no n.º 5 do artigo 15.º justificar o recurso à referida bibliografia.

#### Artigo 21.º

##### **Nova associação fixa**

Sempre que o medicamento contiver substâncias activas presentes em medicamentos autorizados mas que ainda não tenham sido associadas para fins terapêuticos, têm de ser fornecidos os resultados dos novos ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à associação, mas não as referências científicas a cada uma das substâncias activas.

Artigo 22.º  
**Consentimento**

O titular da autorização pode consentir que a sua documentação farmacêutica, pré-clínica e clínica seja utilizada na avaliação de requerimento de autorização apresentado relativamente a um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma farmacêutica.

Artigo 23.º  
**Prazos**

1 - O INFARMED decide sobre o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento no prazo de duzentos e dez dias, contados da data da recepção de um requerimento válido, em conformidade com o disposto no artigo 15.º e no n.º 1 do artigo 16.º

2 - O prazo previsto no número anterior suspende-se sempre que ao requerente seja exigida a correcção de deficiências do requerimento previsto no artigo 15.º, reiniciando-se com a recepção dos elementos em falta.

3 - O INFARMED cria e mantém um registo dos prazos relativos a cada processo, bem como das causas e datas de suspensão ou interrupção dos mesmos.

Artigo 24.º  
**Autorização com condições**

1 - A autorização pode ser concedida sob condição de realização posterior de estudos complementares ou do cumprimento de regras especiais no que toca à comunicação de reacções adversas, nos casos e de acordo com o disposto no anexo I.

2 - A aplicação do número anterior é precedida de audição do requerente, procedendo o INFARMED à divulgação adequada e imediata das condições, prazos e datas de execução.

3 - A autorização concedida ao abrigo do disposto no presente artigo é anualmente reavaliada, devendo o titular requerer a sua reavaliação, devidamente instruída, até noventa dias do termo da autorização, sob pena de caducidade.

Artigo 25.º  
**Indeferimento**

1 - O requerimento de autorização de introdução no mercado é indeferido sempre que um dos seguintes casos se verifique:

- a) O requerimento, apesar de validado, não foi apresentado em conformidade com o disposto no artigo 15.º;
- b) O processo não está instruído de acordo com as disposições do presente decreto-lei ou contém informações incorrectas ou desactualizadas;
- c) O medicamento é nocivo em condições normais de utilização;
- d) O efeito terapêutico do medicamento não existe ou foi insuficientemente comprovado pelo requerente;
- e) O medicamento não tem a composição qualitativa ou quantitativa declarada;

- f) A relação benefício-risco é considerada desfavorável, nas condições de utilização propostas;
- g) O medicamento é susceptível, por qualquer outra razão relevante, de apresentar risco para a saúde pública.

2 - Para determinar se um medicamento preenche as condições previstas nas alíneas c) a f) do número anterior, o INFARMED tem em conta os dados relevantes, ainda que protegidos.

3 - Para efeitos do disposto no presente artigo, apenas o requerente é responsável pela exactidão dos documentos e dos dados que apresente.

#### Artigo 26.º

##### **Notificação**

1 - A decisão sobre o pedido de autorização é notificada ao requerente e divulgada junto do público, pelos meios mais adequados, designadamente na página electrónica do INFARMED.

2 - No caso de deferimento, o INFARMED envia ao titular da autorização uma cópia do resumo das características do medicamento, do conteúdo da rotulagem e do folheto informativo, nos termos aprovados, bem como o número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento.

3 - No caso de indeferimento ou de imposição de condições ou obrigações especiais, são igualmente notificados os fundamentos da decisão.

4 - O INFARMED envia à Agência uma cópia da autorização, juntamente com o resumo das características do medicamento aprovado.

#### Artigo 27.º

##### **Validade da autorização**

1 - Sem prejuízo do disposto na lei relativamente à comercialização efectiva do medicamento, a autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos, renovável nos termos previstos no artigo seguinte.

2 - Após a primeira renovação, a autorização é válida por tempo indeterminado, salvo se o INFARMED, por razões de farmacovigilância, exigir a renovação por um período adicional de cinco anos.

#### Artigo 28.º

##### **Renovação da autorização**

1 - Compete ao INFARMED decidir sobre a renovação da autorização, com base numa reavaliação da relação benefício-risco.

2 - O pedido de renovação deve ser apresentado pelo respectivo titular até ao centésimo octogésimo dia anterior ao termo da validade da autorização.

3 - O pedido de renovação:

- a) É acompanhado de uma versão consolidada e actualizada do processo quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento, incluindo todas as alterações que hajam sido introduzidas desde a concessão inicial da autorização;

- b) Descreve a situação respeitante aos dados de farmacovigilância do medicamento;
- c) Quando for caso disso, é acompanhado de documentação complementar actualizada que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento anteriormente autorizado.

4 - Conjuntamente com o pedido de renovação, o requerente fornece o projecto de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, devidamente actualizados.

5 - A não apresentação do pedido de renovação no prazo fixado, ou o seu indeferimento, implicam a caducidade da autorização, no termo dos prazos referidos no artigo anterior ou no prazo determinado na decisão.

6 - A decisão de renovação é notificada ao requerente, acompanhada do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo aprovados, nos termos de regulamentação adoptada pelo INFARMED.

#### Artigo 29.º

#### **Obrigações do titular da autorização**

1 - Além de outras obrigações impostas por lei, o titular da autorização de introdução no mercado:

- a) Comercializa o medicamento e assume todas as responsabilidades legais pela introdução do medicamento no mercado, no respeito pela lei;
- b) Atende ao progresso científico e técnico, no que respeita aos processos e métodos de fabrico e de controlo referidos nas alíneas g) e h) do n.º 2 do artigo 15.º;
- c) Para fins de comprovação da qualidade do medicamento e sempre que exigido pelo INFARMED, submete a este Instituto ou a um laboratório, de acordo com o n.º 1 do artigo 17.º, matérias-primas, produtos intermédios e outros componentes não disponíveis comercialmente;
- d) Assegura, no limite das suas responsabilidades, em conjugação com os distribuidores por grosso, o fornecimento adequado e contínuo do medicamento no mercado geográfico relevante, de forma a satisfazer as necessidades dos doentes e cumprir a obrigação prevista na alínea c) do n.º 1 do artigo 100.º;
- e) Notifica imediatamente ao INFARMED qualquer decisão ou acção de suspensão da comercialização ou de retirada de um medicamento do mercado, acompanhada da respectiva fundamentação, se estiver em causa a eficácia do medicamento ou a protecção da saúde pública;
- f) Mantém o INFARMED permanentemente actualizado, nomeadamente quanto a quaisquer dados relativos à qualidade, segurança ou eficácia do medicamento;
- g) Transmite ao INFARMED, mediante pedido, quaisquer informações relativas ao medicamento, designadamente os dados relativos ao volume de vendas do medicamento e os dados disponíveis sobre o volume de prescrições;

- h) Responsabiliza-se pelo respeito das normas que regem a rotulagem, o folheto informativo e a publicidade dos medicamentos de que é titular de autorização ou registo;
- i) Fornece ao INFARMED quaisquer novas informações que possam implicar a modificação dos elementos, informações ou documentos referidos no n.º 2 do artigo 15.º, no n.º 1 do artigo 18.º, nos artigos 19.º a 22.º, no anexo I, ou do relatório de avaliação apresentado pela Agência, nomeadamente quaisquer proibições ou restrições impostas pela autoridade competente de qualquer Estado;
- j) Transmite ao INFARMED, sempre que este o solicite, dados de farmacovigilância ou outros que comprovem que a relação benefício-risco se mantém favorável;
- l) Cumpre as obrigações em matéria de farmacovigilância e assegura que as mesmas são cumpridas pelo responsável pela farmacovigilância;
- m) Responsabiliza-se pela recolha de medicamentos e participa na sua execução, nos termos previstos no presente diploma;
- n) Responde civil, contra-ordenacional e criminalmente pela exactidão dos documentos e dados apresentados e pela violação das normas aplicáveis.

2 - Para cumprimento do disposto na alínea b) do número anterior, o titular requer ao INFARMED autorização para as alterações necessárias para que o medicamento possa ser fabricado e controlado segundo métodos científicos e técnicos geralmente aceites.

3 - No caso previsto na alínea e) do n.º 1, o INFARMED transmite a informação à Agência.

#### Artigo 30.º

##### **Publicação**

1 - As decisões de autorização, suspensão, revogação ou as declarações de caducidade de uma autorização de introdução no mercado, são publicadas na página electrónica do INFARMED.

2 - A publicidade da decisão de suspensão ou de revogação não é condição de eficácia da mesma, quando se baseie em razões de saúde pública.

3 - O INFARMED publicita igualmente, designadamente na sua página electrónica, as decisões de retirada de um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento.

4 - Sem prejuízo da regulamentação adoptada pelo INFARMED, este Instituto:

- a) Coloca à disposição do público, designadamente na sua página electrónica, o relatório de avaliação referido na alínea seguinte, a autorização de introdução no mercado e a informação aprovada para cada medicamento;
- b) Elabora um relatório de avaliação e tece observações relativamente aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos do medicamento, devendo o relatório ser actualizado sempre que surjam novas informações que sejam consideradas importantes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento, e apresentar uma fundamentação autónoma relativamente a cada uma das indicações requeridas para o medicamento.

5 - A divulgação junto do público do relatório de avaliação, acompanhado da respectiva fundamentação, é feita com supressão de qualquer informação comercial de natureza confidencial.

## SUBSECÇÃO II

### **Alterações de autorização concedida**

#### Artigo 31.º

##### **Âmbito e regime**

1 - As alterações dos termos de uma autorização concedida ao abrigo do presente decreto-lei dependem de autorização do INFARMED, nos termos do disposto na presente subsecção, que igualmente regula a sua tipologia, pressupostos e respectivo regime procedimental.

2 - As alterações são implementadas imediatamente após a autorização pelo INFARMED, salvo se outra coisa resultar da decisão respectiva, na qual é tido em conta o prazo sugerido pelo requerente.

3 - O disposto na presente subsecção aplica-se aos pedidos de passagem a medicamento genérico de um medicamento objecto de autorização de introdução no mercado.

4 - O pedido de alteração de um elemento da rotulagem ou do folheto informativo não relacionado com o resumo das características do medicamento, instruído com os respectivos projectos, é decidido no prazo de 90 dias, decorrido o qual se considera tacitamente autorizado.

#### Artigo 32.º

##### **Extensões**

1 - As extensões das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo disposto no anexo IV ficam sujeitas ao disposto na subsecção anterior.

2 - As alterações requeridas ao abrigo de procedimentos comunitários regem-se pela legislação comunitária aplicável, sem prejuízo de o INFARMED assegurar, em relação a Portugal, as obrigações, direitos e prerrogativas resultantes da mesma para as autoridades competentes dos Estados membros.

#### Artigo 33.º

##### **Classificação das alterações**

As alterações dos termos de uma autorização de introdução no mercado classificam-se como:

- a) Menores ou de tipo I, regidas pelo disposto nos artigos 34.º e 35.º;
- b) Maiores ou de tipo II, que se regem pelo disposto no artigo 36.º;
- c) Transferências, que se regem pelo disposto no artigo 37.º

## Artigo 34.º

**Alterações de tipo I**

1 - Por cada alteração menor de tipo IA ou de tipo IB, o titular da autorização de introdução no mercado apresenta ao INFARMED uma notificação, instruída com os seguintes elementos:

- a) Documentação comprovativa da alteração produzida, incluindo os documentos modificados em virtude da alteração;
- b) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- c) Referência a outras notificações apresentadas ou a apresentar relativamente a alterações do mesmo tipo e da mesma autorização, salvo no caso previsto no número seguinte;
- d) Versão revista do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo, se a alteração implicar uma tal revisão.

2 - Se uma alteração menor de tipo IA implicar outras alterações de tipo IA ou se uma alteração de tipo IB implicar alterações de tipo IA e ou de tipo IB, estas podem ser incluídas numa única notificação, a qual descreve a relação existente entre as várias alterações do mesmo tipo efectuadas, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

## Artigo 35.º

**Decisão das alterações de tipo I**

1 - A notificação de uma alteração de tipo IA, em conformidade com o disposto no artigo anterior é decidida pelo INFARMED no prazo de 14 dias.

2 - Sem prejuízo do disposto nos n.ºs 5 a 8, presume-se tacitamente concedida a autorização para a alteração notificada ao abrigo do número anterior, se o INFARMED não se pronunciar no prazo previsto.

3 - A notificação de uma alteração de tipo IB, em conformidade com o disposto no artigo anterior, deve ser validada pelo INFARMED no prazo de cinco dias, contados da data da notificação.

4 - As notificações de alterações de tipo IB validadas nos termos do número anterior consideram-se tacitamente deferidas se, no prazo de 30 dias contados da validação e sem prejuízo do disposto nos números seguintes, o INFARMED não proferir acto expresso de indeferimento devidamente fundamentado, não havendo lugar à audiência a que se referem os artigos 100.º e seguintes do Código do Procedimento Administrativo, adiante designado por CPA, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 442/91, de 15 de Novembro, na redacção que lhe foi conferida pelo Decreto-Lei n.º 6/96, de 31 de Janeiro.

5 - Em caso de indeferimento, o notificante pode alterar a notificação, de forma a atender aos fundamentos da decisão, aplicando-se, com as devidas adaptações, o previsto nos n.ºs 3 e 4, ou apresentar nova notificação.

6 - Se a notificação prevista nos n.ºs 1 e 3 for apresentada de forma irregular ou não se apresentar devidamente instruída, o INFARMED, no prazo de cinco dias contados da apresentação da mesma, convida o notificante a completar ou corrigir a notificação em prazo que não excederá os cinco dias consecutivos.

7 - Se, após a recepção da notificação, devidamente instruída, o INFARMED considerar necessária a prestação de informações complementares, solicita as mesmas ao notificante, fixando um prazo para o efeito.

8 - Os prazos para decisão ou validação suspendem-se no decurso dos prazos fixados ao abrigo dos n.ºs 6 e 7.

9 - Consideram-se indeferidos os pedidos de alteração se a notificação não for completada ou corrigida ou se as informações não forem prestadas, no prazo para o efeito fixado pelo INFARMED.

10 - Os actos praticados pelo INFARMED ao abrigo do presente artigo são comunicados ao notificante.

#### Artigo 36.º

#### **Alterações de tipo II**

1 - Por cada alteração maior ou de tipo II, o titular da autorização de introdução no mercado apresenta ao INFARMED um pedido, instruído com os seguintes elementos:

- a) Dados e documentos comprovativos previstos para a instrução de um requerimento de autorização de introdução no mercado;
- b) Dados justificativos da alteração solicitada;
- c) Versão revista dos documentos alterados na sequência do pedido, incluindo, se for caso disso, o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo, se a alteração implicar uma tal revisão;
- d) Adendas ou relatórios actualizados, avaliações críticas ou sumários realizados por peritos, tendo em conta as alterações requeridas;
- e) Referência a outros pedidos de alteração maior da mesma autorização já apresentados ou a apresentar, sem prejuízo do disposto no número seguinte;
- f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- g) No caso de alterações relacionadas com questões de segurança, uma proposta justificada de prazo para a implementação das mesmas.

2 - Se uma alteração maior implicar outras alterações maiores da mesma autorização, os vários pedidos podem ser cumulados, descrevendo-se a relação existente entre as várias alterações requeridas, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

3 - Sem prejuízo do disposto nos números seguintes, o INFARMED decide cada pedido no prazo de sessenta dias, que pode ser prorrogado por mais trinta dias, no caso de modificações ou alargamento das indicações terapêuticas e caso se justifique.

4 - Até à decisão, o INFARMED pode ordenar ao requerente a prestação de informações complementares, em prazo para o efeito fixado, ficando suspensos os prazos de decisão até à recepção das informações solicitadas.

5 - A decisão do INFARMED sobre o pedido de alteração é notificada ao requerente, acompanhada, no caso de indeferimento, dos respectivos fundamentos.

Artigo 37.º  
**Transferência**

1 - Os pedidos de transferência de titular de uma autorização de introdução no mercado são apresentados ao INFARMED, o qual decide no prazo de 60 dias, contados da data da apresentação de requerimento válido.

2 - O requerimento é apresentado pelo titular da autorização, instruído com os seguintes elementos:

- a) Nome do medicamento a que a transferência se refere, número ou números de registo da autorização e datas da respectiva concessão;
- b) Identificação, incluindo sede ou residência, do titular da autorização e da pessoa em favor da qual a transferência deve ser efectuada;
- c) Proposta comum das pessoas referidas na alínea anterior, relativamente à data a partir da qual a transferência deve produzir efeitos, se autorizada;
- d) Documento comprovativo de que o processo relativo ao medicamento em questão, devidamente actualizado e completo, foi ou será colocado à disposição da pessoa a favor de quem a transferência deve ser efectuada;
- e) Resumo das características do medicamento, projecto de acondicionamento primário, de embalagem e de folheto informativo, com os elementos referentes à pessoa em favor da qual a transferência deve ser efectuada;
- f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- g) Certidão, certificado ou outros documentos comprovativos da posse, pela pessoa em favor de quem a transferência deve ser efectuada, das habilitações e da competência e experiência exigidas por lei ao titular de uma autorização de introdução no mercado;
- h) Documento que identifique o responsável pela farmacovigilância, acompanhado do respectivo curriculum vitae, morada e números de contacto telefónico e electrónico;
- i) Documento identificando o departamento científico responsável pela informação relativa ao medicamento, acompanhado do currículo do respectivo responsável, morada e números de contacto telefónico e electrónico.

3 - Os documentos referidos nas alíneas c), d), g) a i) do número anterior são assinados pelo requerente e pela pessoa em favor de quem se efectua a transferência.

4 - Em cada requerimento só pode ser solicitada autorização para uma única transferência, a qual deve ser indeferida sempre que ocorra uma das seguintes situações:

- a) O requerimento não seja apresentado em conformidade com o disposto nos números anteriores;
- b) A pessoa em favor da qual a transferência deva ser efectuada não esteja estabelecida num Estado membro.

Artigo 38.º

**Alterações provisórias por motivos de saúde pública**

No caso de pandemia relacionada com um vírus, desde que devidamente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde, ou no quadro da rede de vigilância

epidemiológica e de controlo das doenças transmissíveis na Comunidade Europeia, instituída pela Decisão n.º 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Setembro, o INFARMED pode, a título excepcional e temporário, tomar uma decisão provisória relativa a um pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado, sem prejuízo da apresentação de dados completos relativos à segurança e eficácia clínicas do medicamento e da aplicação paralela do procedimento previsto no presente decreto-lei.

#### Artigo 39.º

##### **Medidas urgentes de segurança**

1 - Em caso de risco para a saúde pública, o titular de uma autorização de introdução no mercado adopta as medidas urgentes de segurança, devendo comunicá-las imediata e previamente ao INFARMED, para os efeitos previstos no número seguinte.

2 - No prazo de vinte e quatro horas após a comunicação e antes da implementação das medidas pelo titular da autorização, o INFARMED pode:

- a) Decidir impedir a adopção das medidas urgentes de segurança;
- b) Determinar as formas de implementação das medidas urgentes de segurança, em articulação com o titular da autorização.

3 - O INFARMED pode ainda adoptar, nos termos da lei, as medidas urgentes de segurança ou outras medidas que se mostrem necessárias para a defesa e garantia da saúde pública.

4 - O disposto nos números anteriores não prejudica a obrigação de apresentação, pelo titular da autorização, no prazo de quinze dias após o início da implementação das medidas urgentes de segurança, da notificação prevista nos artigos 34.º ou 36.º, devidamente instruída.

5 - As notificações previstas nos n.os 1 e 2 são feitas por via electrónica ou por telecópia, em termos a definir pelo INFARMED.

#### SECÇÃO II

##### **Procedimento de reconhecimento mútuo**

#### Artigo 40.º

##### **Objecto e âmbito de aplicação**

A presente secção aplica-se aos pedidos apresentados perante o INFARMED com vista ao:

- a) Reconhecimento noutro Estado membro de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento concedida em Portugal;
- b) Reconhecimento em Portugal de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento concedida noutro Estado membro.

#### Artigo 41.º

##### **Requerimento e instrução**

1 - O requerimento apresentado ao abrigo da presente secção é instruído com os seguintes elementos:

- a) A indicação de que o INFARMED assumirá a qualidade de Estado membro de referência, no caso previsto na alínea a) do artigo anterior, ou a indicação do Estado membro de referência, responsável pela elaboração do relatório de avaliação, no caso previsto na alínea b) do artigo anterior;
- b) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 15.º e 18.º, bem como, consoante os casos, nos artigos 19.º a 22.º, podendo o INFARMED autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas, nos termos definidos em regulamento por si adoptado;
- c) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previsto no artigo seguinte, sempre que aplicável.

2 - São correspondentemente aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes dos artigos 15.º e 16.º

#### Artigo 42.º

##### **Estado membro de referência**

1 - O INFARMED actua na qualidade de Estado membro de referência quando a primeira autorização do medicamento objecto do procedimento de reconhecimento mútuo tiver sido concedida em Portugal.

2 - Quando actue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação ou, caso este já exista e se mostre necessário, uma sua versão actualizada, no prazo de noventa dias, contados da data da recepção de um pedido válido.

3 - O relatório de avaliação, ou a sua actualização, é transmitido ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos, acompanhado dos projectos de resumo das características do medicamento, de rotulagem e de folheto informativo.

4 - Caso os restantes Estados membros envolvidos, no prazo de noventa dias contados da notificação prevista no número anterior, aprovelem os documentos aí referidos e notifiquem a aprovação ao INFARMED, este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

#### Artigo 43.º

##### **Estado membro envolvido**

1 - Quando não actue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED aprova, no prazo de noventa dias após a respectiva recepção, o relatório e os projectos referidos no n.º 3 do artigo anterior, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência, e comunica o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.

2 - Caso o Estado membro de referência haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o INFARMED adopta, no prazo de trinta dias e em conformidade com os elementos a que se refere o n.º 3 do artigo anterior, a decisão de autorização.

#### Artigo 44.º

##### **Parecer desfavorável**

1 - O INFARMED emite, no prazo referido, consoante os casos, no n.º 2 do artigo 42.º ou no n.º 1 do artigo anterior, parecer desfavorável à aprovação dos documentos a

que se refere o n.º 3 do artigo 42.º, caso considere existir um potencial risco grave para a saúde pública.

2 - O parecer é notificado ao Estado membro de referência, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando actue como Estado membro de referência, ao grupo de coordenação a quem compete examinar questões relativas à autorização de introdução no mercado de um medicamento em dois ou mais Estados membros.

#### Artigo 45.º

##### **Arbitragem**

1 - Pode ser pedida a intervenção do Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência, (CHMP), sempre que ocorra uma das seguintes situações:

- a) Na sequência do parecer previsto no artigo anterior, o acordo entre os Estados membros envolvidos não for alcançado no seio do grupo de coordenação, no prazo de 60 dias;
- b) O interesse comunitário o justifique;
- c) Se verifique um dos casos previstos no n.º 3 do artigo 46.º

2 - A intervenção do CHMP pode igualmente ser pedida caso os Estados membros adotem decisões divergentes relativamente à autorização, suspensão ou revogação de autorização relativa a um medicamento, ou antes da adopção de qualquer decisão de alteração dos termos de uma autorização, nomeadamente por razões de farmacovigilância.

3 - A intervenção do CHMP pode ser requerida pela Comissão Europeia, pelo INFARMED ou pelo requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

4 - A questão a submeter ao CHMP deve ser claramente definida, devendo o requerente e o titular da autorização de introdução no mercado, quando não hajam solicitado a intervenção do CHMP, ser devidamente informados.

5 - Os Estados membros e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado enviam ao CHMP toda a informação disponível relativamente ao assunto em questão.

6 - As regras de funcionamento e de procedimento aplicáveis ao CHMP são as definidas ao abrigo da legislação comunitária aplicável.

#### Artigo 46.º

##### **Alteração da autorização de introdução no mercado**

1 - Qualquer pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida pelo INFARMED ao abrigo da presente secção deve ser apresentado pelo respectivo titular ao mesmo Instituto e às autoridades competentes dos Estados membros em que o medicamento esteja autorizado.

2 - Caso o INFARMED considere necessária, para a protecção da saúde pública, a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do disposto na presente secção ou a sua suspensão ou revogação, pode adoptar uma ou ambas as medidas seguintes:

- a) Submeter imediatamente a questão à Agência, para aplicação dos procedimentos previstos no artigo 45.º;

b) Suspender cautelarmente a autorização de introdução no mercado e a utilização do medicamento no território nacional, nos casos em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde pública.

3 - A decisão prevista na alínea b) do número anterior, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada, o mais tardar até ao termo do primeiro dia útil seguinte, à Comissão Europeia e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Aos pedidos de alteração previstos no presente artigo aplica-se o disposto no Regulamento (CE) n.º 1084/2003, da Comissão, de 3 de Junho de 2003.

### SECÇÃO III

#### **Procedimento descentralizado**

##### Artigo 47.º

#### **Objecto e âmbito de aplicação**

A presente secção aplica-se aos pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados perante o INFARMED com a indicação da apresentação em simultâneo de igual pedido noutra ou noutros Estados membros.

##### Artigo 48.º

#### **Requerimento e instrução**

1 - O requerimento apresentado ao abrigo da presente secção é instruído com os seguintes elementos:

- a) A lista dos Estados membros envolvidos;
- b) A indicação do Estado membro de referência, responsável pela elaboração do relatório de avaliação;
- c) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 15.º e 18.º, bem como, consoante os casos, nos artigos 19.º a 22.º, podendo o INFARMED autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas, nos termos definidos em regulamento por si adoptado;
- d) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previsto no artigo seguinte e dos projectos de resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, sempre que aplicável, ou que lhe sejam solicitados.

2 - São correspondentemente aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes dos artigos 15.º e 16.º

##### Artigo 49.º

#### **Estado membro de referência**

1 - O INFARMED actua na qualidade de Estado membro de referência quando o requerente o solicitar.

2 - Quando actuar na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação no prazo de cento e vinte dias, a contar da recepção de um pedido válido, bem como os projectos de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.

3 - Os elementos referidos no número anterior são transmitidos ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Caso os restantes Estados membros, no prazo de noventa dias contados da notificação prevista no número anterior, aprovem os documentos referidos no n.º 2 e notifiquem a aprovação ao INFARMED, este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

#### Artigo 50.º

##### **Estado membro envolvido**

1 - Quando não actue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED aprova, no prazo de noventa dias após a respectiva recepção, o relatório e os projectos referidos no n.º 2 do artigo anterior, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência, e comunica o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.

2 - Caso o Estado membro de referência haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o INFARMED decide, no prazo de trinta dias, em conformidade com os elementos a que se refere o n.º 2 do artigo anterior.

#### Artigo 51.º

##### **Parecer desfavorável**

1 - O INFARMED emite, nos prazos referidos, consoante os casos, no n.º 1 do artigo anterior e no n.º 2 do artigo 49.º, parecer desfavorável à aprovação dos projectos de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, caso considere existir um potencial risco grave para a saúde pública.

2 - O parecer é notificado ao Estado membro de referência, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando actue como Estado membro de referência, ao grupo de coordenação.

#### Artigo 52.º

##### **Arbitragem**

1 - Pode ser pedida a intervenção do CHMP em qualquer dos casos seguintes:

- a) Na sequência do parecer previsto no artigo anterior, o acordo entre os Estados membros a que o pedido diga respeito não for alcançado no seio do grupo de coordenação, no prazo de 60 dias;
- b) O interesse comunitário o justifique;
- c) Se verifique um dos casos previstos no n.º 3 do artigo seguinte.

2 - A intervenção do CHMP pode igualmente ser pedida caso os Estados membros adotem decisões divergentes relativamente à autorização, suspensão ou revogação de autorização relativa a um medicamento.

3 - A intervenção do CHMP pode ser requerida pela Comissão Europeia, pelo INFARMED ou pelo requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

4 - A questão a submeter ao CHMP deve ser claramente definida, devendo o requerente e o titular da autorização de introdução no mercado, quando não hajam solicitado a intervenção do CHMP, ser devidamente informados.

5 - Os Estados membros e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado enviam ao CHMP toda a informação disponível relativamente ao assunto em questão.

6 - As regras de funcionamento e de procedimento aplicáveis ao CHMP são as definidas ao abrigo da legislação comunitária aplicável.

#### Artigo 53.º

#### **Alteração da autorização de introdução no mercado**

1 - Qualquer pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida pelo INFARMED ao abrigo da presente secção é apresentado pelo respectivo titular ao Instituto e às autoridades competentes dos Estados membros em que o medicamento esteja autorizado.

2 - Caso o INFARMED considere necessária, para a protecção da saúde pública, a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do disposto na presente secção ou a sua suspensão ou revogação, pode adoptar uma ou ambas as medidas seguintes:

- a) Submeter imediatamente a questão à Agência, para aplicação dos procedimentos previstos no artigo anterior;
- b) Suspender cautelarmente a autorização de introdução no mercado e a utilização do medicamento no território nacional, nos casos em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde pública.

3 - A decisão prevista na alínea b) do número anterior, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada, o mais tardar até ao termo do primeiro dia útil seguinte, à Comissão Europeia e aos restantes Estados membros envolvidos.

4 - Aos pedidos de alteração previstos no presente artigo aplica-se o disposto no Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão, de 3 de Junho de 2003.

#### SECÇÃO IV

#### **Procedimento comunitário centralizado**

#### Artigo 54.º

#### **Disposições aplicáveis**

1 - Os medicamentos autorizados por órgãos da Comunidade Europeia, ao abrigo de legislação comunitária aplicável, estão sujeitos ao disposto no presente decreto-lei, em tudo o que não contrariar a referida legislação.

2 - Os titulares de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo da legislação referida no número anterior requerem ao INFARMED a atribuição de um número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento, em termos a definir por regulamento do mesmo Instituto.

### CAPÍTULO III

#### **Fabrico, importação e exportação**

##### SECÇÃO I

##### **Fabrico**

###### Artigo 55.º

###### **Âmbito de aplicação**

1 - O fabrico, total ou parcial, de medicamentos no território nacional está sujeito a autorização do INFARMED.

2 - A autorização de fabrico é igualmente exigida para as operações de divisão, acondicionamento, primário ou secundário, ou apresentação.

3 - O fabrico, total ou parcial, de medicamentos experimentais, bem como a realização das operações referidas no número anterior, estão igualmente sujeitos a autorização de fabrico, regendo-se pelo disposto no presente decreto-lei e, subsidiariamente, pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, e pela legislação relativa às boas práticas clínicas.

4 - Exceptuam-se do disposto nos números anteriores:

- a) As operações de preparação, divisão, alteração de acondicionamento ou apresentação efectuadas em farmácias por farmacêuticos ou outras pessoas legalmente habilitadas, com vista à dispensa de medicamentos;
- b) A reconstituição de medicamentos experimentais antes da utilização ou do acondicionamento, sempre que estas operações sejam efectuadas em hospitais, centros de saúde ou clínicas por farmacêuticos ou outras pessoas legalmente autorizadas a efectuar tais operações e os medicamentos experimentais se destinem a ser utilizados exclusivamente nessas instituições.

###### Artigo 56.º

###### **Requisitos**

1 - A autorização de fabrico é requerida pela pessoa singular ou colectiva que fabrique ou pretenda fabricar medicamentos no território nacional.

2 - Sob pena de indeferimento, o requerimento:

- a) Especifica os medicamentos a fabricar e as respectivas formas farmacêuticas;
- b) Indica o local de fabrico ou de controlo;
- c) Assegura o cumprimento das exigências técnicas e legais em matéria de direcção técnica, instalações, equipamentos e possibilidades de controlo;
- d) Identifica o director técnico.

3 - A autorização só é concedida se o requerente dispuser de instalações devidamente licenciadas e de equipamentos adequados, com as características estabelecidas na legislação aplicável, cumprindo as boas práticas de fabrico previstas na lei.

4 - Os requisitos previstos nos números anteriores devem estar preenchidos na data da apresentação do requerimento, cabendo ao requerente comprovar os elementos e dados constantes do requerimento.

5 - O cumprimento dos requisitos referidos no n.º 3 é confirmado pelos serviços competentes do INFARMED, designadamente por via de inspecção ou inquérito, antes da decisão de concessão ou recusa da autorização.

#### Artigo 57.º

##### **Decisão**

1 - A decisão relativamente ao pedido de autorização de fabrico é adoptada no prazo máximo de 90 dias, contados da data da entrada de requerimento válido.

2 - A autorização pode ser concedida sob condição do cumprimento, pelo requerente, imediatamente ou em momento posterior, de obrigações específicas destinadas a assegurar o respeito pelo disposto nos n.ºs 2 a 4 do artigo anterior.

3 - A autorização apenas se aplica aos locais e aos medicamentos ou formas farmacêuticas indicadas no requerimento previsto no artigo anterior ou especificamente autorizadas.

4 - O INFARMED transmite à Agência, em simultâneo com a notificação ao requerente, cópia da autorização, para efeitos de introdução na base de dados comunitária.

5 - O INFARMED revoga ou suspende a autorização de fabrico para um medicamento ou uma forma farmacêutica sempre que qualquer das exigências resultantes dos números anteriores não for observada.

#### Artigo 58.º

##### **Alteração**

1 - O pedido de alteração de autorização de fabrico, mormente de algum dos elementos constantes dos n.ºs 2 e 3 do artigo 56.º, é decidido pelo INFARMED no prazo máximo de 30 dias.

2 - No decurso do prazo referido no número anterior, o INFARMED pode, em casos excepcionais devidamente justificados, decidir a sua prorrogação por um período que, no total, não pode exceder os 90 dias.

#### Artigo 59.º

##### **Obrigações do titular da autorização**

1 - O titular da autorização de fabrico fica obrigado a:

- a) Ter ao seu serviço pessoal qualificado, tanto no que se refere ao fabrico como ao controlo de qualidade;
- b) Produzir e dispor apenas dos medicamentos para os quais tenha obtido autorização de fabrico;
- c) Informar previamente o INFARMED de qualquer alteração introduzida nas informações transmitidas com o requerimento ou posteriormente;
- d) Comunicar imediatamente ao INFARMED a substituição imprevista do director técnico;

- e) Facultar imediatamente o acesso aos locais e instalações pelos trabalhadores, funcionários e agentes do INFARMED, no exercício dos seus poderes de inspecção;
- f) Disponibilizar ao director técnico os meios necessários ao cumprimento das suas obrigações;
- g) Assegurar que todas as operações de fabrico de medicamentos, incluindo os destinados exclusivamente a exportação, se efectuam em conformidade com as boas práticas de fabrico e com as respectivas autorizações de fabrico;
- h) Assegurar que todas as operações integradas no fabrico de medicamentos cuja introdução no mercado ou comercialização careça de autorização são efectuadas no respeito pelas informações dadas no pedido de autorização e aceites pelas autoridades competentes;
- i) Comprovar, através da elaboração de relatório, a execução dos controlos realizados no medicamento, nos seus componentes e produtos intermédios de fabrico, de acordo com os métodos de controlo descritos em aplicação do disposto na alínea h) do n.º 2 do artigo 15.º

2 - Para efeitos do disposto na alínea g) do número anterior, o fabricante só pode utilizar, como matérias-primas, substâncias activas fabricadas de acordo com as boas práticas de fabrico de matérias-primas, tal como definidas por regulamento do INFARMED.

3 - Para efeitos do disposto no número anterior, o fabrico de substâncias activas utilizadas como matérias-primas inclui o fabrico, total ou parcial, ou a importação de uma substância de base, tal como definida no n.º 3.2.1.1. alínea b) da parte I do anexo I, bem como as diversas operações de divisão ou acondicionamento anteriores à sua incorporação num medicamento, incluindo o reacondicionamento e a re-rotulagem, designadamente efectuados por um distribuidor por grosso de matérias-primas.

#### Artigo 60.º

##### **Director técnico**

1 - O titular de autorização de fabrico fica obrigado a dispor, de forma permanente e efectiva, de um director técnico, que assume as obrigações previstas no artigo seguinte.

2 - O titular da autorização pode assumir a função de director técnico, desde que reúna as condições definidas no presente decreto-lei.

3 - As funções de director técnico são assumidas por farmacêutico especialista em indústria farmacêutica, inscrito na Ordem dos Farmacêuticos e sujeito aos deveres resultantes do Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de Novembro, na redacção que lhe foi conferida pelo Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto.

#### Artigo 61.º

##### **Competências do director técnico**

1 - O director técnico é responsável por todos os actos praticados no âmbito do fabrico, competindo-lhe, nomeadamente:

- a) Garantir que cada lote de medicamentos foi fabricado e controlado no respeito pela lei e das boas práticas de fabrico, de acordo com os métodos e técnicas fixados no processo de autorização de introdução no mercado;
- b) Assegurar que cada lote de medicamentos que não tenha sido fabricado num Estado membro é objecto de uma análise qualitativa completa, de uma análise quantitativa abrangendo pelo menos todas as substâncias activas e da realização de todos os ensaios ou verificações necessários para assegurar a qualidade do medicamento de acordo com a respectiva autorização de introdução no mercado;
- c) Atestar que cada lote de fabrico respeita o disposto nas normas aplicáveis, procedendo ao respectivo registo em documento próprio, que é mantido permanentemente actualizado;
- d) Elaborar os relatórios de controlo de qualidade;
- e) Disponibilizar aos interessados e ao INFARMED os registos e os relatórios previstos nas alíneas anteriores, pelo menos até ao termo do prazo de um ano após a caducidade do lote e durante um prazo que não pode ser inferior a cinco anos;
- f) Diligenciar para que as substâncias activas e outras matérias-primas sujeitas a operações de fraccionamento sejam analisadas de modo a garantir a sua qualidade e pureza;
- g) Zelar pelo armazenamento e acondicionamento dos medicamentos e matérias-primas;
- h) Garantir o cumprimento das disposições legais que regulam o emprego de estupefacientes e substâncias psicotrópicas.

2 - O director técnico fica dispensado da obrigação de realizar os controlos previstos na alínea b) do número anterior, se o lote de medicamentos:

- a) Já tiver sido introduzido no mercado de outro Estado membro e vier acompanhado dos relatórios de controlo assinados pelo responsável no referido Estado membro;
- b) Provier de um Estado que não seja Estado membro, adiante designado como Estado terceiro, mas que, por acordo com a Comunidade Europeia, garanta o fabrico dos medicamentos de acordo com boas práticas de fabrico e o controlo dos mesmos segundo métodos equivalentes aos previstos no presente decreto-lei.

3 - A informação relativa ao acordo referido na alínea b) do número anterior pode ser solicitada ao INFARMED, que a disponibilizará, designadamente por via electrónica.

4 - A responsabilidade do director técnico não exclui nem limita a responsabilidade do fabricante.

5 - Em caso de incumprimento pelo director técnico das suas obrigações, o INFARMED pode decidir suspender ou solicitar à associação ou ordem profissional respectiva, consoante os casos, que determine a suspensão do exercício das suas funções até à conclusão do procedimento criminal, contra-ordenacional ou disciplinar instaurado ou a instaurar, nos termos da lei, pelas entidades competentes.

Artigo 62.º  
**Fabricantes**

1 - Os fabricantes devem demonstrar que se encontram em condições de:

- a) Realizar o fabrico de acordo com a descrição do processo de fabrico constante da alínea g) do n.º 2 do artigo 15.º;
- b) Efectuar os controlos segundo os métodos descritos no processo e referidos na alínea h) do n.º 2 do artigo 15.º

2 - Os processos de fabrico novos ou as alterações relevantes de um dado processo de fabrico são validados, estando as fases críticas do processo de fabrico sujeitas a reavaliações periódicas.

3 - Compete ainda ao fabricante assegurar o respeito pelas boas práticas de fabrico e, em particular:

- a) Criar e aplicar um sistema eficaz de garantia da qualidade farmacêutica que envolva a participação activa da gestão e do pessoal dos vários departamentos e implique a realização reiterada de auto-inspecções;
- b) Assegurar que as instalações e equipamentos respeitam as exigências previstas no presente decreto-lei;
- c) Dispor, em cada local de fabrico, de pessoal competente, adequadamente qualificado e em número suficiente para que se alcancem os objectivos de garantia da qualidade farmacêutica explicitados no presente decreto-lei e nas demais normas aplicáveis;
- d) Contratar a pessoa responsável pelo sistema de controlo da qualidade e garantir os meios necessários ao desempenho das suas funções;
- e) Assegurar que todas as operações de produção se efectuem de acordo com instruções e procedimentos previamente definidos e em conformidade com as boas práticas de fabrico e a autorização de fabrico, ainda que o medicamento se destine exclusivamente à exportação;
- f) Garantir que todas as operações de fabrico de medicamentos cuja introdução no mercado careça de autorização são efectuadas de acordo com as informações prestadas no pedido de autorização;
- g) Dispor dos meios suficientes e adequados ao controlo do processo de fabrico, garantindo o registo e a investigação aprofundada de todos os desvios do processo de fabrico e dos defeitos de produção;
- h) Adoptar todas as medidas técnicas e organizativas que se revelem adequadas a evitar a contaminação cruzada e a mistura involuntária de produtos;
- i) Respeitar a informação dada pelo promotor, nas operações de fabrico de medicamentos experimentais usados em ensaios clínicos;
- j) Proceder à análise periódica dos métodos de fabrico, à luz do progresso científico e técnico e dos avanços da elaboração do medicamento experimental;
- l) Estabelecer e manter um sistema de documentação;

m) Criar e manter um sistema de controlo da qualidade independente da produção, sob a responsabilidade de uma pessoa que preencha os requisitos necessários em termos de qualificações;

n) Implementar um sistema de registo e análise das reclamações.

4 - O fabricante coloca um ou mais laboratórios de controlo da qualidade, com pessoal e equipamento adequados à execução do exame e ensaio das matérias-primas e dos materiais de embalagem e do ensaio de produtos intermédios e acabados, à disposição da pessoa responsável a que se referem as alíneas d) e m) do número anterior, ou garante o acesso desta pessoa aos mesmos.

5 - Aquando do controlo final dos produtos acabados que precede a saída para venda, a distribuição ou o uso em ensaios clínicos, o sistema de controlo de qualidade toma em consideração, além dos resultados analíticos, outros dados essenciais, como as condições de produção, os resultados dos controlos durante o fabrico, a análise dos documentos relativos ao fabrico e a conformidade dos produtos com as respectivas especificações, incluindo a embalagem final.

6 - Se, na sequência da aplicação do disposto na alínea j) do n.º 3, se revelar necessário alterar os termos da autorização de introdução no mercado ou introduzir uma alteração ao pedido apresentado pelo promotor do ensaio clínico, de acordo com o disposto na respectiva legislação, a proposta de alteração é submetida ao INFARMED, nos termos previstos na legislação aplicável.

7 - O fabrico de medicamentos apenas pode ser suspenso ou proibido nos casos previstos nas alíneas c) a e) do n.º 1 do artigo 25.º ou de desrespeito dos requisitos previstos no artigo 56.º

### Artigo 63.º

#### **Conservação de amostras**

1 - São conservadas amostras de todos os lotes de medicamentos acabados até ao final do primeiro ano subsequente ao termo do prazo de validade do respectivo lote.

2 - São igualmente conservadas amostras suficientes de todos os lotes de medicamentos experimentais formulados a granel e dos principais componentes de embalagem utilizados para cada lote do medicamento acabado, durante, pelo menos, dois anos após a conclusão ou a cessação formal do último ensaio clínico, de acordo com o que for mais recente, em que os lotes tenham sido utilizados.

3 - As amostras das matérias-primas utilizadas no processo de fabrico, com excepção dos solventes, gases ou água, são conservadas durante o prazo previsto no n.º 1, o qual não pode, em qualquer caso, ser inferior a dois anos, contados da saída para venda ou distribuição do produto.

4 - O período previsto no número anterior pode ser reduzido, designadamente se o período de estabilidade dessas matérias, tal como referido na especificação relevante, for inferior.

5 - As amostras são mantidas à disposição do INFARMED e demais autoridades competentes.

6 - Sem prejuízo do disposto no número seguinte, as condições de amostragem e conservação podem ser definidas por acordo com o INFARMED, quando se trate de matérias-primas e de medicamentos fabricados individualmente ou em pequenas

quantidades ou quando o armazenamento dos medicamentos seja susceptível de criar problemas especiais.

7 - Na falta de acordo, o INFARMED determina, por regulamento ou decisão, as condições previstas no número anterior.

#### Artigo 64.º

##### **Aquisição de serviços**

1 - O INFARMED pode autorizar o fabricante a contratar com terceiro ou terceiros a realização de certas fases do processo de fabrico de um medicamento ou de um medicamento experimental ou de actos de controlo previstos no n.º 1 do artigo 62.º, segundo os métodos descritos no processo de fabrico.

2 - O contrato é escrito e inclui obrigatoriamente:

- a) O nome ou firma e domicílio ou sede do prestador de serviços, bem como os demais elementos de contacto;
- b) As operações de fabrico, ou relacionadas com o fabrico, a realizarem;
- c) As obrigações de cada uma das partes, e, em particular, a sujeição à observância das boas práticas de fabrico pelo prestador de serviços;
- d) O modo como o responsável pela certificação dos lotes exerce as suas responsabilidades.

3 - O prestador de serviços não pode subcontratar qualquer das prestações que para ele resultem do contrato sem autorização escrita do fabricante, o qual notificará do facto o INFARMED, junto com os elementos relevantes para a identificação do subcontratado.

4 - O prestador de serviços fica obrigado a cumprir os princípios e directrizes relevantes das boas práticas de fabrico e está sujeito a inspecções por parte do INFARMED ou de outras autoridades competentes, nos termos previstos no presente decreto-lei ou na legislação aplicável aos ensaios clínicos.

#### Artigo 65.º

##### **Obrigações em matéria de pessoal**

1 - O fabricante fica obrigado a dispor, em cada local de fabrico, de pessoal competente, adequadamente qualificado e em número suficiente para que se alcancem os objectivos de garantia da qualidade farmacêutica.

2 - Sempre que solicitado, é facultado ao INFARMED um documento de onde constem as funções do pessoal de gestão e fiscalização, incluindo as pessoas qualificadas responsáveis pela aplicação e pelo respeito das boas práticas de fabrico, bem como a respectiva relação hierárquica.

3 - O pessoal é sujeito a formação inicial e contínua adequada, nos termos previstos no Código do Trabalho e na respectiva regulamentação, incluindo o disposto nos respectivos estatutos profissionais.

4 - Devem ser integralmente respeitadas as disposições legais em vigor em matéria de higiene e segurança no trabalho.

## Artigo 66.º

**Instalações e equipamento**

1 - As instalações e o equipamento de fabrico localizam-se e são concebidos, construídos, adaptados e mantidos em moldes adequados às operações a efectuar.

2 - A concepção, disposição e utilização das instalações e do equipamento processam-se por forma a minimizar o risco de erros e permitir uma limpeza e manutenção eficazes, a fim de evitar a contaminação, a contaminação cruzada e, em geral, qualquer efeito danoso da qualidade do produto.

3 - As instalações e o equipamento previstos para os processos de fabrico e que sejam vitais para a qualidade dos produtos são submetidos a qualificação e validação adequadas, nos termos da lei.

## Artigo 67.º

**Sistema de documentação**

1 - O fabricante fica obrigado a criar e manter um sistema de documentação com base em especificações, fórmulas de fabrico, instruções de processamento e embalagem, procedimentos e registos das várias operações de fabrico que execute.

2 - Os documentos devem ser claros, isentos de erros e actualizados.

3 - O fabricante fica obrigado a dispor de procedimentos de actuação previamente elaborados relativamente às operações e condições gerais de fabrico, bem como de documentos específicos relativos ao fabrico de cada lote que permitam reconstituir o respectivo fabrico e as alterações introduzidas aquando do desenvolvimento de medicamentos experimentais.

## Artigo 68.º

**Certificação e conservação dos documentos**

1 - A pessoa qualificada atesta, em livro de registo ou em documento equivalente, definido pelo INFARMED, que cada lote de fabrico de um medicamento obedece ao disposto no presente decreto-lei.

2 - A documentação relativa a cada lote é conservada durante cinco anos, contados da atestação a que se refere o número anterior e, independentemente desse prazo, até ao termo do prazo de um ano após a caducidade do lote.

3 - A documentação relativa a cada lote de medicamentos experimentais é conservada durante, pelo menos, cinco anos, contados da conclusão ou da cessação formal do último ensaio clínico em que os lotes tenham sido utilizados.

4 - O titular da autorização de introdução no mercado ou, caso não seja a mesma pessoa, o promotor do ensaio clínico, garante que os registos são conservados nas condições exigidas para a autorização de introdução no mercado, de acordo com o previsto na lei, se forem necessários para uma autorização de introdução no mercado posterior.

5 - Os documentos previstos no presente artigo são colocados à disposição dos trabalhadores, funcionários ou agentes do INFARMED e de outras autoridades competentes, durante os prazos previstos nos n.ºs 2 e 3 do presente artigo.

## Artigo 69.º

**Tratamento de dados**

1 - O fabricante valida previamente os sistemas electrónicos, fotográficos ou, de qualquer forma, não escritos, de tratamento de dados, através da comprovação da adequação do armazenamento dos dados durante o período previsto de armazenamento.

2 - Os dados armazenados nestes sistemas devem poder ser rapidamente disponibilizados em formato legível e a pedido das autoridades competentes.

3 - Os dados armazenados electronicamente são protegidos por métodos de segurança, tais como a duplicação ou cópias de segurança e transferência para outro sistema de armazenamento, de forma a evitar a sua perda ou danificação, devendo ainda ser mantidos registos de verificação.

4 - À matéria regulada no presente artigo é aplicável, com as devidas adaptações, o disposto no artigo anterior.

## Artigo 70.º

**Auto-inspecções**

1 - Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei, o fabricante fica obrigado a realizar repetidas auto-inspecções, integradas no sistema de garantia da qualidade, com vista ao acompanhamento da aplicação e observância das boas práticas de fabrico e à introdução das medidas de correcção necessárias.

2 - O fabricante mantém registos das auto-inspecções realizadas, bem como de quaisquer medidas de correcção subsequentes.

## Artigo 71.º

**Reclamações**

1 - O fabricante fica obrigado a dispor de um sistema de registo e de análise de reclamações.

2 - Todas as reclamações relativas a deficiências de qualidade de medicamentos e de medicamentos experimentais são devidamente registadas e investigadas pelo fabricante.

3 - O sistema de registo e análise de reclamações relativas a medicamentos experimentais é implementado em colaboração com o promotor, devendo ser identificados todos os centros de ensaios e, na medida do possível, indicados os países de destino.

4 - O fabricante de medicamentos experimentais que beneficiem de autorização de introdução no mercado informa, em colaboração com o promotor, o titular da referida autorização sobre qualquer defeito que possa relacionar-se com o medicamento autorizado.

## Artigo 72.º

**Suspensão e recolha**

1 - O fabricante informa imediatamente o INFARMED de qualquer deficiência de qualidade susceptível de conduzir à recolha ou a restrições anormais de fornecimento de medicamentos ou de medicamentos experimentais, bem como, na medida do possível, indicar todos os países de destino.

2 - O fabricante ou o titular da autorização de introdução no mercado comunicam imediatamente ao INFARMED qualquer acção empreendida no sentido de suspender ou retirar do mercado um medicamento, acompanhada da respectiva fundamentação, quando a mesma disser respeito à eficácia do medicamento ou à protecção da saúde pública.

3 - A decisão de recolha e os respectivos motivos devem ser imediatamente levados ao conhecimento da Agência e, quando possa estar em causa a saúde pública em Estados terceiros, à Organização Mundial de Saúde.

4 - O fabricante de medicamentos experimentais fica obrigado a implementar, em colaboração com o promotor, um sistema eficaz para retirar prontamente e a qualquer momento os medicamentos experimentais colocados na rede de distribuição.

5 - O promotor fica obrigado a implementar um procedimento que permita, sob sua responsabilidade, quebrar rapidamente o código de identificação do medicamento ocultado, se e quando tal seja necessário para recolher prontamente o medicamento do mercado, tal como referido no número anterior.

## SECÇÃO II

### **Importação e exportação**

#### Artigo 73.º

#### **Autorização de importação**

1 - A importação de medicamentos está sujeita a autorização do INFARMED.

2 - Exceptuam-se do disposto no número anterior os medicamentos importados de Estados terceiros com os quais a Comunidade Europeia tenha estabelecido acordos que tenham por efeito dispensar a autorização nacional de importação.

#### Artigo 74.º

#### **Regime de importação**

1 - À importação de medicamentos de Estados terceiros em relação à Comunidade Europeia aplica-se, com as necessárias adaptações, o disposto na secção anterior, em especial nos artigos 56.º, 57.º, 59.º, 61.º e nos n.ºs 1, 2 e 4 do artigo 62.º, sem prejuízo do disposto nos números seguintes.

2 - Cada lote de medicamentos importados, ainda que fabricados, mas não controlados ou libertados, num Estado membro, é submetido a análise qualitativa completa e a uma análise quantitativa, pelo menos no que se refere às substâncias activas, e a quaisquer outros ensaios ou verificações necessários à comprovação da qualidade, de acordo com a respectiva autorização de introdução no mercado.

3 - Não estão submetidos ao disposto no número anterior os lotes de medicamentos controlados num Estado membro, de acordo com as exigências referidas no número anterior, sem prejuízo de deverem fazer-se acompanhar dos certificados de libertação de lote assinados pelo técnico responsável.

4 - Compete ao importador garantir que os medicamentos e os medicamentos experimentais importados de Estados terceiros foram fabricados por fabricantes devidamente autorizados ou notificados e aceites, para esse fim, respectivamente, no

respectivo país, e de acordo com normas que sejam, no mínimo, equivalentes às boas práticas de fabrico fixadas no âmbito da Comunidade Europeia.

#### Artigo 75.º

### **Exportação de medicamentos**

1 - O fabrico de medicamentos para exportação está sujeito a autorização de fabrico.

2 - Os medicamentos exclusivamente destinados a exportação não estão sujeitos às normas do presente decreto-lei relativas ao acondicionamento, à rotulagem e à apresentação.

3 - É proibida a exportação de medicamentos que tenham sido retirados do mercado por razões de protecção da saúde pública.

4 - Qualquer requerente de uma autorização de exportação pode solicitar ao INFARMED a emissão de parecer científico sobre a avaliação de medicamentos destinados exclusivamente a exportação.

#### Artigo 76.º

### **Certificação**

1 - A requerimento do fabricante, do exportador ou de autoridade competente de um Estado terceiro, o INFARMED emite, no prazo de dez dias úteis, documento que certifique a titularidade da autorização de fabrico por parte de um fabricante de medicamentos no território nacional.

2 - Ao certificar, o INFARMED toma em consideração as disposições em vigor na Organização Mundial de Saúde.

3 - Se lhe for solicitado, o INFARMED fornece, para efeito de exportação, o resumo das características do medicamento, nos termos em que foi aprovado.

4 - Se o requerente fabricante não for titular de uma autorização de introdução no mercado, o requerimento previsto no n.º 1 é acompanhado de uma declaração que apresente os motivos pelos quais não dispõe da referida autorização de introdução no mercado.

5 - A pedido do exportador, o INFARMED emite uma declaração destinada unicamente a indicar que os medicamentos nela discriminados estão autorizados a ser comercializados em Portugal, a qual seguirá o formato recomendado pela Organização Mundial de Saúde, nos termos a definir por regulamento do INFARMED.

## CAPÍTULO IV

### Comercialização

#### SECÇÃO I

#### Disposições gerais

##### Artigo 77.º

#### Regime de comercialização

1 - Sem prejuízo do disposto na legislação aplicável, só podem ser comercializados no território nacional medicamentos que beneficiem de uma autorização ou de um registo, válidos e em vigor, concedidos pelo INFARMED ou por órgão competente da Comunidade Europeia.

2 - A comercialização de medicamentos tem ainda de observar os requisitos legais previstos no presente decreto-lei para a distribuição por grosso.

3 - A não comercialização efectiva do medicamento durante três anos consecutivos, por qualquer motivo, desde que não imposto por lei ou decisão judicial imputável ao INFARMED ou por este considerado como justificado, implica a caducidade da respectiva autorização ou registo, após a notificação prevista no n.º 3 do artigo seguinte.

##### Artigo 78.º

#### Notificações

1 - O titular da autorização ou registo notifica o INFARMED da data de início da comercialização efectiva do medicamento no mercado nacional, tendo em conta as diferentes apresentações autorizadas.

2 - O titular da autorização notifica ainda o INFARMED, com a antecedência mínima de dois meses, salvo casos de urgência e sem prejuízo do disposto no número seguinte, da data de suspensão ou cessação da comercialização efectiva do medicamento, tendo em conta as diferentes apresentações autorizadas.

3 - Sempre que, por qualquer razão, cessar a comercialização efectiva do medicamento, o titular da autorização deve notificar ao INFARMED a decisão, acompanhada dos respectivos fundamentos.

4 - Sem prejuízo do disposto nos números anteriores, devem igualmente ser notificadas ao INFARMED as rupturas de existências, meramente transitórias, de fabrico ou fornecimento de um medicamento, nos casos, termos, forma e prazo fixados pelo INFARMED.

5 - Ao abrigo dos seus poderes de regulamentação, o INFARMED pode determinar ainda as formas e meios de publicitação da informação prestada ou conhecida junto dos profissionais de saúde e do público em geral.

6 - O INFARMED pode, em caso de incumprimento do disposto nos números anteriores e sempre que tal se mostre necessário, adoptar as medidas que se mostrem adequadas a garantir a transparência do mercado ou a defesa da saúde pública.

## Artigo 79.º

**Aquisição directa de medicamentos**

- 1 - Os fabricantes, importadores ou distribuidores por grosso só podem:
- Vender medicamentos directamente a farmácias;
  - Vender medicamentos não sujeitos a receita médica a pessoas singulares ou colectivas autorizadas, por força da lei, a vender medicamentos ao público;
  - Transaccionar medicamentos livremente entre si;
  - Vender medicamentos a estabelecimentos e serviços de saúde, públicos ou privados, e a instituições de solidariedade social sem fins lucrativos, que disponham de serviço médico e farmacêutico, bem como de regime de internamento, desde que os medicamentos adquiridos se destinem ao seu próprio consumo e estes estabelecimentos, serviços e instituições se encontrem devidamente autorizados para o efeito pelo INFARMED;
  - Vender determinado medicamento a entidades públicas ou privadas a quem o INFARMED haja concedido, por razões fundamentadas de saúde pública ou para permitir o normal exercício da sua actividade, uma autorização de aquisição directa do medicamento em questão, desde que seja assegurado o acompanhamento individualizado dos lotes e adoptadas as medidas cautelares adequadas.

2 - O INFARMED publica, na sua página electrónica, as autorizações concedidas nos termos do número anterior, bem como, anualmente, a lista das entidades autorizadas.

3 - A autorização referida na alínea e) do n.º 1 é concedida para uma única operação de aquisição directa de medicamentos e obedece aos requisitos e condições fixados pelo INFARMED na respectiva autorização.

## SECÇÃO II

**Importação paralela**

## Artigo 80.º

**Objecto**

1 - A importação paralela de medicamentos rege-se pelo disposto no presente decreto-lei, com as alterações resultantes do disposto na presente secção.

2 - A presente secção não prejudica a aplicação do regime previsto para a importação de medicamentos de Estados terceiros ou de disposições constantes de convenções internacionais que vinculem os Estados membros.

## Artigo 81.º

**Requisitos gerais**

1 - A importação paralela de medicamentos está sujeita às seguintes condições e requisitos:

- O medicamento é objecto, no Estado membro de proveniência, de uma autorização de introdução no mercado válida;

- b) A importação paralela é notificada ao titular da autorização de introdução no mercado nacional do medicamento considerado, nos termos do disposto no artigo seguinte;
- c) A importação paralela é autorizada nos termos previstos no presente decreto-lei;
- d) O medicamento é comercializado no respeito pelas condições estabelecidas no presente decreto-lei e demais legislação aplicável.

2 - Só podem ser objecto de importação paralela os medicamentos que:

- a) Em relação ao medicamento considerado, tenham a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e as mesmas indicações terapêuticas;
- b) Tenham uma origem comum;
- c) Na falta de origem comum, a autorização não represente um risco para a saúde pública;
- d) Utilizem excipientes diferentes ou em quantidades diferentes sem incidência terapêutica.

3 - Consideram-se como tendo origem comum os medicamentos fabricados noutro Estado membro por uma empresa ligada contratualmente à empresa titular da autorização de introdução no mercado em Portugal ou a uma empresa do mesmo grupo de sociedades.

4 - O disposto no alínea b) do n.º 2 e no número anterior aplica-se igualmente no caso da empresa titular da autorização de introdução no mercado em Portugal fabricar ou comercializar em Portugal o medicamento em virtude de um acordo estabelecido com uma empresa contratualmente ligada à empresa titular da autorização de introdução no mercado no Estado membro de proveniência.

5 - Incumbe ao requerente, em caso de dúvida, demonstrar que a autorização de importação paralela de medicamento, que não tenha uma origem comum ou que apresente excipientes diferentes ou os mesmos excipientes em quantidades diferentes em relação ao medicamento considerado, não representa um risco para a saúde pública e, no caso dos excipientes, não tem qualquer incidência sobre a eficácia terapêutica ou segurança do medicamento.

#### Artigo 82.º

#### **Notificação**

1 - A importação paralela é notificada previamente:

- a) Ao titular da autorização de introdução no mercado no Estado membro de proveniência do medicamento objecto de importação paralela;
- b) Ao titular da autorização de introdução no mercado em Portugal do medicamento considerado.

2 - As notificações são feitas por carta registada com aviso de recepção, com a antecedência mínima de, respectivamente, 15 e 5 dias úteis sobre a data de apresentação do requerimento previsto no artigo seguinte.

3 - As notificações contêm, além de outros elementos que possam vir a ser determinados por regulamento do INFARMED:

- a) Os elementos referidos nas alíneas a) a e) e h) do n.º 2 do artigo seguinte;
- b) Uma amostra do medicamento, incluindo a rotulagem e o folheto informativo, tal como o requerente pretenda que venham a ser comercializados, após autorização do INFARMED.

4 - As pessoas referidas no n.º 1 podem, no prazo de quinze dias contados da notificação, solicitar ao INFARMED o indeferimento do requerimento apresentado ou a apresentar, com um dos seguintes fundamentos relativamente ao medicamento objecto do pedido:

- a) Não ser idêntico ou essencialmente similar ao medicamento considerado;
- b) Ser embalado ou acondicionado de modo a prejudicar a reputação ou a identidade do medicamento considerado, ou com nome diferente;
- c) Ser apresentado com alterações ao seu estado original;
- d) Não ter sido colocado no mercado do Estado membro de importação pelo titular da autorização ou com o seu consentimento;
- e) Ser proveniente de um Estado membro abrangido por disposições derogatórias ou complementares resultantes do Acto de adesão à União e Comunidades Europeias de Chipre, da Eslováquia, da Eslovénia, da Estónia, da Hungria, da Letónia, da Lituânia, de Malta, da Polónia e da República Checa, assinado em Atenas a 16 de Abril de 2003, ratificado pelo Decreto do Presidente da República n.º 4-A/2004, de 15 de Janeiro, e em vigor desde 1 de Maio de 2004.

### Artigo 83.º

#### **Requerimento e autorização**

1 - A importação paralela é objecto de autorização, a conceder pelo INFARMED no prazo de 45 dias, contados da apresentação de requerimento válido.

2 - O requerimento é dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, instruído com os seguintes elementos:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente e, quando aplicável, do seu representante legal;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra Estado membro;
- c) Estado membro de proveniência do medicamento e identificação da autoridade que autorizou a introdução do medicamento no mercado nesse país;
- d) Nome do medicamento no Estado membro de proveniência e nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização;
- e) Composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas, dosagem, forma farmacêutica e via de administração do medicamento objecto de importação paralela;
- f) Nome e número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento considerado;

- g) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular de autorização de introdução no mercado em Portugal do medicamento considerado;
- h) Nome ou firma e domicílio ou sede do fabricante que efectua a operação de re-embalagem do medicamento objecto de importação paralela e do distribuidor por grosso, se for diferente;
- i) Termo de responsabilidade pelo qual o importador paralelo se obriga a cumprir as demais condições resultantes da legislação portuguesa aplicável, nomeadamente em matéria de distribuição por grosso e farmacovigilância;
- j) Preço a praticar;
- l) Outros elementos considerados necessários pelo INFARMED, através de regulamento.

3 - O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos:

- a) Tradução oficial do certificado de autorização de introdução no mercado do medicamento objecto de importação paralela;
- b) Rotulagem e folheto informativo do medicamento autorizado em Portugal;
- c) Declaração do requerente atestando que o estado original do medicamento objecto de importação paralela não será, em qualquer momento, alterado;
- d) Declaração do requerente sobre se a importação paralela implica, por força das disposições legais em vigor em Portugal, a alteração da apresentação do medicamento, face àquela existente no Estado membro de proveniência;
- e) Certificado de boas práticas de fabrico emitido pela autoridade competente do Estado membro onde se procede à operação de re-embalagem do medicamento objecto de importação paralela, se for diferente do fabricante do medicamento no Estado membro de proveniência;
- f) Comprovativo das notificações referidas no artigo anterior;
- g) Documento contendo os elementos relativos ao responsável pela farmacovigilância em Portugal, previstos no anexo II;
- h) Comprovativo do pagamento da taxa devida;
- i) Quaisquer outros elementos que devam acompanhar os requerimentos para a concessão de uma autorização de introdução no mercado ao abrigo do disposto no presente decreto-lei, sempre que tal seja considerado conveniente, através de regulamento do INFARMED.

4 - O certificado referido na alínea e) do número anterior apenas é apresentado caso os fabricantes não estejam autorizados em Portugal.

5 - O prazo previsto no n.º 1 interrompe-se sempre que ao requerente seja exigida a correcção de deficiências do requerimento previsto no n.º 2 ou dos elementos transmitidos ao abrigo do n.º 3, reiniciando-se com a recepção dos elementos em falta.

6 - Para efeitos do disposto no presente artigo, apenas o requerente é responsável pela exactidão dos documentos e dos dados que apresente.

7 - A decisão de autorização é notificada ao requerente, produzindo efeitos após publicação na página electrónica do INFARMED.

## Artigo 84.º

**Indeferimento**

1 - O requerimento é indeferido sempre que se verifique um ou ambos os casos seguintes:

- a) Não esteja preenchida qualquer das condições estabelecidas nos artigos 81.º a 83.º;
- b) A garantia da saúde pública o exija.

2 - A decisão, devidamente fundamentada, é notificada ao requerente.

## Artigo 85.º

**Obrigações do importador paralelo**

1 - Obtida a autorização, o importador paralelo fica sujeito às obrigações que resultam da lei para o titular de uma autorização de introdução no mercado, em particular nos domínios da comercialização, da farmacovigilância, das alterações da autorização, da publicidade e da recolha, sem prejuízo do disposto nos números seguintes.

2 - O importador paralelo fica obrigado a dispor, em nome próprio ou por contrato com entidades legalmente habilitadas para realizar no território nacional a distribuição por grosso de medicamentos, de instalações adequadas ao tratamento, conservação, gestão e distribuição dos medicamentos objecto de importação paralela.

3 - O importador paralelo fica ainda obrigado a dispor, em território nacional, em nome próprio ou por contrato com entidades legalmente habilitadas, de pessoal qualificado, incluindo uma pessoa que assegure, de forma permanente e efectiva, a direcção técnica e que responda pela qualidade das actividades desenvolvidas, que se encontra submetido ao regime da distribuição por grosso de medicamentos.

4 - O importador paralelo pode designar um representante ou mandatário para os contactos com as autoridades sanitárias e demais autoridades públicas.

5 - O importador paralelo conserva à disposição do INFARMED e de outras autoridades competentes todos os dados e informações referentes aos lotes concretos de medicamentos importados até ao final do segundo ano após a cessação da autorização de importação paralela e, em todo o caso, pelo menos durante os dois anos posteriores ao termo do prazo de validade de cada lote concreto dos medicamentos objecto de importação paralela.

6 - O importador paralelo é solidariamente responsável pelos actos praticados em seu nome ou por sua conta.

## Artigo 86.º

**Rotulagem e folheto informativo**

1 - O medicamento objecto de importação paralela respeita o disposto no presente decreto-lei relativamente à rotulagem e folheto informativo, sem prejuízo do disposto nos números seguintes.

2 - A rotulagem inclui ainda:

- a) O nome do medicamento, que é o mesmo do medicamento considerado;
- b) A indicação IP";

- c) O nome ou firma e domicílio ou sede do importador paralelo;
- d) O número de registo do medicamento no Estado membro de proveniência;
- e) O número de registo atribuído pelo INFARMED.

3 - O folheto informativo contém ainda, além dos elementos resultantes dos números anteriores:

- a) As precauções particulares de conservação do medicamento objecto da autorização de importação paralela, se forem diferentes das do medicamento considerado;
- b) A data da última revisão do folheto informativo do medicamento objecto da importação paralela, em vez da data referida na alínea j) do n.º 3 do artigo 106.º

#### Artigo 87.º

##### **Preços e participação**

1 - Ao medicamento objecto de importação paralela aplica-se o regime de participação do medicamento considerado, salvo o disposto em legislação especial.

2 - O importador paralelo comunica ao INFARMED o preço a praticar em relação ao medicamento objecto de importação paralela, o qual é inferior, em qualquer caso, ao preço do medicamento considerado e dos medicamentos idênticos ou essencialmente similares objecto de autorização de introdução no mercado em Portugal.

#### Artigo 88.º

##### **Validade**

A autorização de importação paralela é válida durante cinco anos ou, caso o medicamento considerado deva ser objecto de renovação, até à data da renovação deste, sem prejuízo do disposto no artigo seguinte.

#### Artigo 89.º

##### **Renovação**

1 - A autorização de importação paralela é renovável por iguais períodos, nos termos previstos nos números seguintes.

2 - A renovação da autorização concedida ao abrigo da presente secção é requerida com a antecedência mínima de sessenta dias sobre o termo de vigência da autorização em vigor, sob pena de caducidade no termo do prazo previsto no artigo anterior.

3 - Aplica-se ao pedido de renovação, com as devidas adaptações, o disposto nos artigos 16.º, 81.º, 83.º e 84.º, sem prejuízo para a possibilidade de o INFARMED, nos casos e condições definidos em regulamento ou a pedido do requerente, poder dispensar a apresentação de documentos ou outros elementos que se revelem idênticos aos que foram objecto da autorização ou renovação anteriores.

4 - Considera-se renovada a autorização se, requerida validamente e em conformidade com o disposto no presente decreto-lei, o INFARMED não se pronunciar até ao termo do prazo previsto no n.º 2.

## Artigo 90.º

**Exportação de medicamentos objecto da autorização de importação paralela**

1 - Sem prejuízo para as obrigações assumidas no quadro da Comunidade Europeia ou da Organização Mundial do Comércio, a exportação de medicamentos comercializados em Portugal ao abrigo da presente secção observa o regime resultante da lei e das convenções internacionais de que Portugal seja signatário.

2 - A exportação de medicamentos objecto de importação paralela ao abrigo do presente decreto-lei só pode ocorrer enquanto a autorização de importação paralela no mercado nacional for válida e se mantiver em vigor.

3 - Para efeitos de exportação, é apresentada uma cópia do certificado de autorização de importação paralela emitida pelo INFARMED, com a indicação do seu prazo de validade e do respectivo número de autorização.

4 - No que toca aos medicamentos abrangidos por uma autorização de importação paralela, os agentes alfandegários verificam se o número da autorização de importação consta do acondicionamento primário ou secundário, sem prejuízo para a possibilidade da autorização ser exibida no momento do cumprimento das formalidades aduaneiras.

## Artigo 91.º

**Suspensão, revogação e caducidade**

1 - A autorização de importação paralela pode ser suspensa ou revogada pelo INFARMED numa das seguintes situações:

- a) Esteja preenchida qualquer das circunstâncias previstas no n.º 4 do artigo 82.º;
- b) Ocorra qualquer das razões de indeferimento previstas no n.º 1 do artigo 84.º;
- c) O importador paralelo não respeite qualquer das obrigações a que se encontre sujeito, ao abrigo do disposto no presente decreto-lei.

2 - A autorização de importação paralela considera-se suspensa ou revogada, independentemente de decisão autónoma, quando a autorização de introdução no mercado do medicamento considerado for suspensa ou revogada por razões de saúde pública.

3 - As decisões proferidas ao abrigo dos números anteriores são notificadas ao titular da autorização de importação paralela, para os devidos efeitos.

4 - A eficácia das decisões proferidas ao abrigo do presente artigo que se baseiem em razões de saúde pública ou de farmacovigilância não depende de publicidade.

5 - A aplicação do disposto na alínea c) do n.º 1 depende de regulamentação adoptada por portaria do Ministro da Saúde, designadamente quanto à dispensa ao público.

## SECÇÃO III

**Autorizações especiais**

## Artigo 92.º

**Autorização de utilização especial**

1 - O INFARMED pode autorizar a utilização em Portugal de medicamentos não possuidores de qualquer das restantes autorizações previstas no presente decreto-lei, quando se verificar uma das seguintes condições:

- a) Mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias;
- b) Sejam necessários para dar resposta à propagação, actual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, susceptíveis de causar efeitos nocivos;
- c) Em casos excepcionais, sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico.

2 - O INFARMED aprova, por regulamento, os requisitos, condições e prazos de que depende o pedido de autorização previsto no número anterior.

## Artigo 93.º

**Autorização excepcional**

1 - O INFARMED pode autorizar, por razões fundamentadas de saúde pública, ainda que abrangidas pelo disposto no artigo anterior, a comercialização de medicamentos que não beneficiem de autorização ou registo válidos em Portugal ou que não tenham sido objecto de um pedido de autorização ou registo válido.

2 - Antes de conceder a autorização prevista no número anterior, o INFARMED:

- a) Notifica o titular da autorização de introdução no mercado no Estado membro onde o medicamento em questão está autorizado do requerimento apresentado ao abrigo do número anterior, salvo se for o próprio;
- b) Solicita à autoridade competente do referido Estado membro uma cópia actualizada do relatório de avaliação e da autorização de introdução no mercado em vigor para o medicamento em questão.

3 - A concessão ou a revogação de uma autorização ao abrigo do presente artigo é notificada à Comissão Europeia, acompanhada do nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização.

4 - Nos casos previstos nas alíneas a) e b) do n.º 1 do artigo anterior ou de revogação, a pedido do titular, de uma autorização concedida anteriormente, considera-se preenchida a hipótese prevista na alínea c) do n.º 1 do artigo 107.º e no artigo 110.º, ambos do Código da Propriedade Industrial, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 36/2003, de 5 de Março.

5 - O titular da autorização concedida ao abrigo do presente artigo assegura o respeito pelo disposto no presente decreto-lei, nomeadamente quanto à rotulagem e ao folheto informativo, à publicidade e à farmacovigilância, salvo regulamentação do INFARMED adoptada para os casos previstos no n.º 1 do artigo anterior.

6 - Sem prejuízo do disposto na lei relativa à responsabilidade civil do produtor, no caso previsto na alínea b) do n.º 1 do artigo anterior, os fabricantes, titulares das autorizações de introdução no mercado ou profissionais de saúde não são responsáveis, civil ou contra-ordenacionalmente, pela utilização dos medicamentos, quando tal utilização seja recomendada ou exigida pelas autoridades de saúde.

7 - O INFARMED define os requisitos, prazos e demais elementos a que devem obedecer os pedidos de autorização a que se referem os n.os 1 e 2, os documentos com que os mesmos devem ser instruídos, bem como os elementos, documentação e registos que devem ser conservados pelas instituições de saúde e pelos requerentes.

8 - O INFARMED pode indeferir o pedido sempre que não estiver devidamente demonstrada a segurança, a eficácia ou a qualidade do medicamento, designadamente quanto às condições de aquisição ou de transporte do mesmo.

## SECÇÃO IV

### **Distribuição por grosso**

#### Artigo 94.º

#### **Autorização**

1 - A actividade de distribuição por grosso de medicamentos depende sempre de autorização do INFARMED, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.

2 - A actividade de distribuição por grosso de medicamentos pode ser exercida a título principal ou acessório.

#### Artigo 95.º

#### **Dispensa de autorização**

1 - Os titulares de uma autorização de fabrico concedida ao abrigo do presente decreto-lei estão dispensados de obter a autorização prevista no artigo anterior para a distribuição dos medicamentos por si fabricados.

2 - Os titulares de uma licença que permita o exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos noutro Estado membro e que não disponham em Portugal de instalações especialmente destinadas a esse fim estão dispensados de obter a autorização prevista no artigo anterior.

3 - O disposto nos números anteriores não exime os respectivos titulares do cumprimento das restantes disposições do presente decreto-lei.

#### Artigo 96.º

#### **Requerimento**

1 - A autorização de distribuição por grosso depende de requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, do qual devem constar:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro Estado membro;

- c) Identificação do director técnico;
- d) Localização do estabelecimento onde será exercida a actividade.

2 - O requerimento é ainda instruído com os seguintes elementos:

- a) Certificado ou documento comprovativo das habilitações académicas e profissionais do director técnico;
- b) Termo de responsabilidade assinado pelo director técnico;
- c) Planta e memória descritiva das instalações onde deverá ser exercida a actividade;
- d) Cópia do alvará de licença de utilização do estabelecimento emitida pelo órgão competente da Administração;
- e) Cópia dos contratos celebrados com a pessoa que assumirá a direcção técnica e, quando for caso disso, com o distribuidor por grosso que assegurará a armazenagem dos medicamentos;
- f) Comprovativo do pagamento da taxa devida.

3 - Após a apresentação do requerimento, o INFARMED verifica, no prazo de 10 dias úteis, a regularidade da apresentação do mesmo, solicitando ao interessado, quando for caso disso, que forneça os elementos e os esclarecimentos adicionais considerados necessários, sob pena de aquele ser rejeitado.

#### Artigo 97.º

##### **Requisitos**

1 - O exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos apenas é autorizado no caso de o interessado dispor de:

- a) Direcção técnica que assegure a qualidade das actividades desenvolvidas, nos termos estabelecidos por regulamento do INFARMED;
- b) Instalações e equipamentos adequados e com capacidade para assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos.

2 - Para os efeitos previstos na alínea b) do número anterior, o INFARMED, depois de verificar a regularidade da apresentação do requerimento, determina a realização, no prazo máximo de 30 dias, de vistoria das instalações onde o requerente pretende exercer a actividade.

3 - A vistoria destina-se a verificar a conformidade das instalações com as condições de exercício exigidas na presente secção e nas demais normas aplicáveis.

4 - No caso de as instalações não se encontrarem nas condições exigidas, é concedido ao interessado um prazo não inferior a 30 dias para corrigir as deficiências verificadas.

#### Artigo 98.º

##### **Decisão**

1 - Sem prejuízo do disposto no n.º 4 do artigo anterior, o INFARMED decide no prazo de trinta dias, contados da data da realização da vistoria ou da data da apresentação do requerimento válido, caso exista autorização válida para o local.

2 - A autorização especifica o local e o estabelecimento comercial para o qual é válida.

3 - O pedido é indeferido quando não se mostrem cumpridos os requisitos exigidos na presente secção e na demais legislação aplicável, incluindo as normas relativas às boas práticas de distribuição.

4 - A decisão é notificada ao requerente, acompanhada, no caso de indeferimento, dos respectivos fundamentos.

#### Artigo 99.º

##### **Caducidade da autorização**

1 - A autorização para o exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos caduca em qualquer dos seguintes casos:

- a) O titular não inicie a actividade no prazo de doze meses, contados da data da notificação prevista no n.º 4 do artigo anterior;
- b) O titular suspenda a actividade por prazo superior a 12 meses.

2 - Em casos devidamente justificados, o titular da autorização pode requerer ao INFARMED uma única prorrogação, por igual período, do prazo previsto na alínea a) do número anterior.

#### Artigo 100.º

##### **Obrigações do titular da autorização**

1 - O titular de autorização de exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos deve respeitar as seguintes disposições:

- a) Cumprir as boas práticas de distribuição;
- b) Aprovisionar-se de medicamentos apenas junto de pessoas que possuam autorização de distribuição ou que desta estejam dispensados;
- c) Dispor permanentemente de medicamentos em quantidade e variedade suficientes para garantir o fornecimento adequado e contínuo do mercado geográfico relevante, de forma a garantir a satisfação das necessidades dos doentes;
- d) Conservar, à disposição do INFARMED e demais autoridades públicas competentes, os contratos, que devem assumir a forma escrita, celebrados com a pessoa responsável pela direcção técnica e, quando aplicável, com o armazém e com as empresas que procedam ao transporte dos medicamentos objecto de distribuição por grosso;
- e) Possuir registos, sob a forma de facturas, preferencialmente informatizadas, de todas as transacções de medicamentos efectuadas, durante um período mínimo de cinco anos;
- f) Distribuir exclusivamente medicamentos que sejam objecto de:
  - i) Uma autorização de introdução no mercado, ou que dela estejam isentos, ou de registo, nos termos da legislação em vigor;
  - ii) Uma autorização de importação paralela, ao abrigo do disposto no presente decreto-lei ou em legislação adoptada pelos órgãos competentes da Comunidade Europeia; ou

- iii) Uma autorização concedida ao abrigo do disposto nos artigos 92.º ou 93.º;
- g) Distribuir exclusivamente os medicamentos a farmácias, a outros distribuidores por grosso de medicamentos, a entidades autorizadas a adquirir directamente medicamentos ou a locais de venda registados junto do INFARMED, nos termos do disposto no Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, que estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias;
- h) Não distribuir os medicamentos cuja retirada do mercado tenha sido ordenada pelas autoridades competentes ou decidida pelos titulares de autorização que permita a sua comercialização ou pelos respectivos representantes;
- i) Facultar aos trabalhadores, funcionários ou agentes do INFARMED ou de outras entidades com competência fiscalizadora o acesso aos locais, instalações e equipamentos referidos na alínea b) do n.º 1 do artigo 97.º, bem como disponibilizar aos mesmos os contratos e demais documentos comprovativos do respeito pelo disposto no presente decreto-lei.

2 - Para assegurar o cumprimento do disposto na alínea c) do número anterior, o órgão máximo do INFARMED pode definir, por regulamento, as quantidades mínimas ou os critérios de determinação das quantidades mínimas de medicamentos que devem ser mantidas permanentemente pelos distribuidores que operam no território nacional, para garantia de continuidade do fornecimento e do acesso aos medicamentos por parte dos doentes.

3 - Os contratos referidos na alínea d) do n.º 1 contêm todos os elementos essenciais à certificação, pela autoridade competente, do respeito pelo disposto na legislação e demais regulamentação aplicável à distribuição por grosso de medicamentos.

4 - Os registos a que se refere a alínea e) do n.º 1 contêm, pelo menos, as seguintes indicações:

- a) Data da transacção;
- b) Nome do medicamento, apresentação e número de lote;
- c) Quantidade recebida ou fornecida;
- d) Nome ou firma e domicílio ou sede do fornecedor e do destinatário.

5 - Para os efeitos previstos na alínea h) do n.º 1, os estabelecimentos de distribuição por grosso de medicamentos dispõem de um plano de emergência que permita a imediata e efectiva retirada do mercado de um medicamento, ordenada pelo INFARMED ou em cooperação com o fabricante ou o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento em questão.

#### Artigo 101.º

#### **Suspensão, revogação e interdição**

1 - O INFARMED pode suspender a autorização de distribuição por grosso de medicamentos quando verifique a violação das normas legais e regulamentares aplicáveis ou das condições da autorização.

2 - No caso previsto no número anterior, é concedido ao interessado um prazo, não inferior a trinta dias, para corrigir as deficiências que deram origem à suspensão.

3 - O incumprimento do ónus previsto no número anterior determina a adopção de uma ou ambas as seguintes medidas:

- a) Revogação da autorização;
- b) Interdição do exercício da actividade de distribuição em território nacional, nos casos previstos no artigo 95.º

4 - As decisões adoptadas ao abrigo do presente artigo são notificadas ao titular da autorização, para os devidos efeitos legais.

5 - O INFARMED comunica as decisões de suspensão, revogação da autorização ou de interdição do exercício da actividade à Comissão Europeia e às autoridades competentes dos restantes Estados membros.

#### Artigo 102.º

#### **Legislação especial**

O disposto na presente secção não prejudica a aplicação de outras disposições legais e regulamentares relativas à distribuição por grosso de medicamentos especiais, designadamente medicamentos imunológicos, medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos derivados do sangue e do plasma humano ou medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos.

#### SECÇÃO V

#### **Preços e comparticipação**

#### Artigo 103.º

#### **Regime**

1 - O regime de preços dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados é fixado por decreto-lei.

2 - Compete ao INFARMED regular e autorizar o preço dos medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS).

3 - Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei, o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos está sujeito a legislação especial e à regulamentação adoptada em sua aplicação.

4 - Salvo disposição em contrário, os medicamentos comparticipados que não tenham sido introduzidos no mercado como medicamentos genéricos mas tenham sido objecto do procedimento previsto no n.º 3 do artigo 31.º mantêm automaticamente a respectiva comparticipação, devendo para o efeito notificar as entidades competentes, com a antecedência mínima de 30 dias, do novo preço a praticar, aprovado nos termos gerais.

## CAPÍTULO V

### Rotulagem e folheto informativo

#### Artigo 104.º Princípio geral

É proibido fornecer ao público medicamentos em acondicionamentos que não estejam rotulados ou que não contenham folhetos informativos conformes ao disposto no presente capítulo.

#### Artigo 105.º Rotulagem

1 - Salvo disposição legal em contrário, a rotulagem do acondicionamento secundário e, caso não exista, do acondicionamento primário, contém as seguintes indicações:

- a) Nome do medicamento, seguido da denominação comum, quando o medicamento não contenha a associação fixa de mais de três substâncias activas, das dosagens, forma farmacêutica e, quando aplicável, da menção para lactentes, crianças ou adultos;
- b) Composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas por unidade de administração, volume ou peso, determinados segundo a forma de administração, devendo utilizar-se as denominações comuns, sempre que existam;
- c) Apresentação e conteúdo em peso, volume ou número de unidades;
- d) Lista dos excipientes com acção ou efeito notório cujo conhecimento seja necessário para a utilização conveniente do medicamento, devendo ser indicados todos os excipientes no caso de preparações injectáveis, preparações de aplicação tópica ou colírios;
- e) Modo e, se necessário, a via de administração, dispendo de um espaço adequado e especificamente destinado à inscrição, pelo farmacêutico, da posologia prescrita;
- f) A expressão «Manter fora do alcance e da vista das crianças»;
- g) Classificação do medicamento relativamente à dispensa ao público, nos termos do disposto no artigo 113.º;
- h) Indicações de utilização dos medicamentos não sujeitos a receita médica;
- i) Pictograma adequado a alertar para os efeitos do consumo do medicamento sobre a capacidade de condução ou utilização de máquinas, sempre que aplicável;
- j) A expressão «Uso externo», impressa em fundo vermelho, quando for caso disso;
- l) Prazo de validade, incluindo mês e ano;
- m) Prazo de utilização após reconstituição do medicamento ou primeira abertura do acondicionamento primário, quando for caso disso;
- n) Precauções particulares de conservação, quando for caso disso;

- o) Precauções especiais para a eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos resíduos ou detritos deles provenientes, fazendo referência ao sistema apropriado de eliminação;
- p) Preço de venda ao público;
- q) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização de introdução no mercado e, quando for caso disso, do representante local;
- r) Número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento;
- s) Número do lote de fabrico;
- t) As expressões «Amostra gratuita», «Proibida a venda ao público» ou outras semelhantes, quando for caso disso;
- u) Elementos que garantam a identidade e autenticidade do medicamento, definidos ao abrigo do disposto no artigo 13.º e no n.º 2 do artigo 109.º

2 - O acondicionamento secundário pode incluir sinais ou imagens, previstos em regulamentação especial, destinados a explicar certas informações mencionadas no número anterior, bem como outras informações compatíveis com o resumo das características do medicamento e úteis para o doente, sendo excluído todo e qualquer elemento de carácter publicitário.

3 - Quando contidos em acondicionamentos secundários em conformidade com o disposto no n.º 1, os acondicionamentos primários sob forma de fita contentora incluem, pelo menos, as seguintes menções:

- a) Nome do medicamento, tal como previsto na alínea a) do n.º 1;
- b) Nome do titular da autorização de introdução no mercado;
- c) Prazo de validade;
- d) Número do lote de fabrico.

4 - As ampolas e outros pequenos acondicionamentos primários contendo uma dose unitária e nos quais não seja possível mencionar todas as referências previstas nos números anteriores devem conter:

- a) Nome do medicamento, tal como previsto na alínea a) do n.º 1 e a via de administração;
- b) Número do lote de fabrico;
- c) Prazo de validade;
- d) Conteúdo em peso, volume ou unidade.

5 - No caso de existir mais de uma dosagem do mesmo medicamento na mesma forma farmacêutica ou formas farmacêuticas diferentes, em dosagens distintas ou não, do mesmo medicamento, a rotulagem apresenta-se de forma devidamente diferenciada por forma a evitar erros de utilização, devendo, nomeadamente e sem prejuízo de regulamentação do INFARMED, o acondicionamento secundário indicar obrigatoriamente a dosagem a que se refere, utilizando cor diferente ou caracteres diferentes dos utilizados para a identificação das restantes dosagens, de modo a garantir a fácil diferenciação.

6 - Se o medicamento não se destinar a ser fornecido ao doente para automedicação, o INFARMED pode autorizar a não inclusão de determinadas menções na rotulagem, designadamente as indicações terapêuticas.

7 - O acondicionamento secundário dos medicamentos apresenta ainda o nome do medicamento, na medida do possível com os elementos previstos na alínea a) do n.º 1, em braille.

8 - O acondicionamento secundário dos medicamentos comparticipados está sujeito ao regime de limites mínimos e máximos das apresentações, a definir por portaria do Ministro de Saúde.

9 - Além do disposto nos números anteriores, os medicamentos comparticipados podem incluir outros elementos que se justifiquem, atendendo à sua natureza ou ao disposto em regulamentação especial.

10 - O medicamento genérico deve ser identificado pelo seu nome, seguido da dosagem, da forma farmacêutica e da sigla "MG", que devem constar do seu acondicionamento secundário.

#### Artigo 106.º

##### **Folheto informativo**

1 - Com excepção dos medicamentos a que seja concedida autorização especial nos termos do artigo 92.º, é obrigatória a inclusão de um folheto informativo na embalagem que contém o medicamento, excepto se a informação por ele veiculada constar do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário.

2 - O folheto informativo destina-se a informar o doente e deve dizer apenas respeito a um medicamento, não podendo fazer referência a outros e, quando tal seja determinado pelo INFARMED para garantir a segurança na sua utilização, pode dizer apenas respeito a determinadas dosagens ou formas farmacêuticas de um mesmo medicamento.

3 - O folheto informativo é elaborado em conformidade com o resumo das características do medicamento, devidamente actualizado, e contém os elementos seguintes, pela ordem indicada:

- a) Nome do medicamento, seguido das suas dosagens, forma farmacêutica e, quando for caso disso, da menção para lactentes, crianças ou adultos; deve ainda incluir a denominação comum, se o medicamento contiver apenas uma substância activa e o seu nome for um nome de fantasia;
- b) Categoria farmacoterapêutica ou tipo de actividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente;
- c) Indicações terapêuticas;
- d) Informações relevantes para a utilização do medicamento:
  - i) Contra-indicações;
  - ii) Precauções de utilização adequadas;
  - iii) Interações medicamentosas e outras, designadamente com álcool, tabaco ou alimentos, susceptíveis de afectar a acção do medicamento;
  - iv) Advertências especiais.

- e) Instruções de utilização, incluindo:
    - i) Posologia;
    - ii) Modo e via de administração;
    - iii) Frequência da administração, se necessário indicando o momento em que o medicamento pode ou deve ser administrado.
  - f) Quando for caso disso, em função da natureza do medicamento, outras informações relevantes para a utilização do medicamento, tais como:
    - i) A duração do tratamento, quando deva ser limitado;
    - ii) As medidas a adoptar em caso de sobredosagem ou intoxicação, nomeadamente os sintomas, as medidas de urgência e os antídotos;
    - iii) As instruções sobre a atitude a tomar quando for omitida a administração de uma ou mais doses;
    - iv) A indicação de eventuais efeitos de privação, em caso de suspensão do tratamento; ou
    - v) Uma recomendação específica para consultar o médico ou o farmacêutico, para qualquer esclarecimento relativo à utilização do medicamento.
  - g) Descrição das reacções adversas que podem surgir com a normal utilização do medicamento, bem como das medidas a adoptar, incluindo a indicação de que deve ser comunicada ao médico ou farmacêutico qualquer reacção adversa não descrita no folheto informativo;
  - h) Chamada de atenção para o prazo de validade inscrito no acondicionamento secundário ou no acondicionamento primário, incluindo:
    - i) Advertência quanto aos perigos de não ser respeitado tal prazo;
    - ii) Precauções específicas de conservação, quando for caso disso;
    - iii) Indicação dos principais sinais visíveis de deterioração do medicamento, quando for caso disso;
    - iv) Composição qualitativa completa em substâncias activas e excipientes, bem como a composição quantitativa, para cada apresentação do medicamento, em substâncias activas, utilizando as denominações comuns;
    - v) Forma farmacêutica e respectivo conteúdo em peso, volume ou número de unidades, por apresentação do medicamento;
    - vi) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização de introdução no mercado e, quando for caso disso, do representante local;
    - vii) Nome ou firma e domicílio ou sede do fabricante.
  - i) Se o medicamento tiver sido autorizado ao abrigo dos procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado, o nome do medicamento em cada um dos Estados membros, se for diferente;
  - j) Data da aprovação ou da última revisão aprovada do folheto informativo.
- 4 - As informações previstas na alínea d) do número anterior devem:
- a) Ter em conta os efeitos em grávidas, lactentes, crianças, idosos e em doentes com patologias especiais;

- b) Mencionar os efeitos potenciais sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas, devendo, quando existam, ser acompanhados do pictograma previsto na alínea i) do n.º 1 do artigo 105.º;
- c) Indicar os excipientes cujo conhecimento seja importante para uma utilização eficaz e segura do medicamento, devendo ser indicados todos os excipientes no caso de produtos injectáveis, preparações de aplicação tópica e colírios.

5 - O folheto informativo pode incluir sinais ou imagens destinados a explicar certas informações mencionadas no n.º 3, bem como outras informações compatíveis com o resumo das características do medicamento e úteis para o doente, sendo excluído todo e qualquer elemento de carácter publicitário.

6 - O presidente do órgão máximo do INFARMED, ouvida a comissão técnica especializada competente, pode decidir da omissão no folheto informativo de algumas indicações terapêuticas cuja difusão seja susceptível de trazer graves inconvenientes ao doente.

#### Artigo 107.º

##### **Redacção e legibilidade**

1 - As inscrições constantes da rotulagem e do folheto informativo são redigidas em língua portuguesa, em termos indeléveis, facilmente legíveis, claros, compreensíveis e fáceis de utilizar para o doente, devendo os requerentes da autorização ou registo proceder à realização de testes de legibilidade junto do público-alvo de doentes e reflectir em cada formato do folheto informativo o resultado destes testes.

2 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, o conteúdo da rotulagem e do folheto informativo pode constar simultaneamente noutras línguas.

3 - No caso de certos medicamentos órfãos, as menções referidas no artigo 105.º podem ser redigidas só numa das línguas da Comunidade, após a apresentação de pedido fundamentado.

4 - O titular da autorização de introdução no mercado disponibiliza, a pedido de uma organização representativa de doentes ou de um estabelecimento ou serviço de saúde, uma versão do folheto informativo em formatos apropriados para consulta por pessoas com deficiência visual.

#### Artigo 108.º

##### **Suspensão da autorização**

1 - Em caso de incumprimento do disposto no presente capítulo, o titular da autorização de introdução no mercado é notificado pelo INFARMED para proceder, no prazo por este fixado e que não deve exceder os quarenta e cinco dias, às correcções devidas.

2 - O incumprimento do disposto no número anterior pelo titular da autorização de introdução no mercado determina a suspensão da autorização de introdução no mercado até que a rotulagem ou o folheto informativo do medicamento em causa estejam em conformidade com o disposto no presente decreto-lei.

3 - A suspensão implica a retirada do medicamento do mercado, no prazo fixado na respectiva decisão ou em regulamento do INFARMED.

### Artigo 109.º

#### Regulamentação

1 - Sem prejuízo do regime comunitário aplicável aos medicamentos órfãos, o órgão máximo do INFARMED pode definir normas especiais, homologadas por portaria do Ministro da Saúde, relativas à rotulagem e folheto informativo dos medicamentos e sobre os seguintes aspectos:

- a) Formulação de advertências especiais, no que respeita a determinadas categorias de medicamentos ou à utilização na composição de medicamentos de certas substâncias com acção ou efeito conhecido;
- b) Necessidades específicas de informação relativas a medicamentos não sujeitos a receita médica;
- c) Legibilidade das menções inscritas na rotulagem ou no folheto informativo, designadamente nos casos previstos na segunda parte do n.º 2 do artigo 106.º;
- d) Método de identificação e autenticação dos medicamentos ou das diferentes dosagens de uma mesma substância activa, designadamente quanto ao tipo de codificação ou às cores a utilizar;
- e) Lista dos excipientes que devem constar da rotulagem dos medicamentos, bem como do modo de indicação dos referidos excipientes;
- f) Aplicação na rotulagem do disposto nas alíneas l), p), r) e s) do n.º 1 do artigo 105.º;
- g) O ou os pictogramas a que se refere a alínea i) do n.º 1 do artigo 105.º

2 - O disposto na alínea u) do n.º 1 do artigo 105.º e no artigo 123.º é definido por portaria do Ministro da Saúde, podendo, nomeadamente:

- a) Exigir a inserção de menções que se mostrem necessárias, designadamente por razões de protecção da saúde pública ou de conferência de facturação;
- b) Determinar a inutilização, pela indústria ou por outrem, de etiquetas, do regime de comparticipação ou de outros elementos aí previstos;
- c) Permitir que o órgão máximo do INFARMED autorize a sobreposição, pela indústria ou por outrem, de etiquetas ou de autocolantes, em casos devidamente justificados.

### Artigo 110.º

#### Responsabilidade

O fabricante e o titular da autorização de introdução no mercado são responsáveis criminal, contra-ordenacional e civilmente pelo incumprimento do disposto no presente capítulo, ainda que o INFARMED não se haja oposto à autorização de introdução no mercado, ou ao registo, e suas alterações ou à alteração da rotulagem ou do folheto informativo.

## CAPÍTULO VI

### Ensaiois clínicos e boas práticas clínicas

#### Artigo 111.º

##### Ensaiois clínicos

Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei, o regime jurídico aplicável aos ensaios clínicos e à utilização de medicamentos, nomeadamente experimentais, em ensaios clínicos em seres humanos rege-se por legislação especial.

#### Artigo 112.º

##### Boas práticas clínicas

1 - Os princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas, bem como a autorização de fabrico ou de importação de medicamentos experimentais e, nomeadamente, as directrizes pormenorizadas relativas à documentação sobre o ensaio clínico, aos métodos de arquivo, à qualificação dos inspectores e procedimentos de inspecção, regem-se pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, e por legislação especial.

2 - No que respeita às matérias identificada no número anterior, o presente decreto-lei é subsidiariamente aplicável, com as devidas adaptações.

## CAPÍTULO VII

### Dispensa ao público

#### Artigo 113.º

##### Classificação

1 - Os medicamentos são classificados, quanto à dispensa ao público, em:

- a) Medicamentos sujeitos a receita médica;
- b) Medicamentos não sujeitos a receita médica.

2 - Os medicamentos sujeitos a receita médica podem ainda ser classificados como:

- a) Medicamentos de receita médica renovável;
- b) Medicamentos de receita médica especial;
- c) Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

3 - O Ministro da Saúde pode, ouvido o INFARMED, criar outras classificações, designadamente se razões de gestão do risco o justificarem.

4 - A decisão de autorização classifica o medicamento, para os efeitos do presente capítulo, de acordo com os critérios definidos na lei e regulamentados por portaria do Ministro da Saúde.

5 - Os medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas são classificados como medicamentos não sujeitos a receita médica, salvo se estiverem preenchidos quaisquer dos requisitos previstos no artigo 114.º

6 - Quando uma alteração da classificação tenha sido autorizada com base em ensaios pré-clínicos ou clínicos significativos, o INFARMED não fará, durante o período de um ano após a primeira alteração, referência aos resultados dos ensaios aquando do exame de um pedido apresentado por outro requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado, para efeitos de alteração da classificação do mesmo medicamento.

#### Artigo 114.º

##### **Medicamentos sujeitos a receita médica**

1 - Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, directa ou indirectamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b) Possam constituir um risco, directo ou indirecto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja actividade ou reacções adversas seja indispensável aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

2 - As indicações, modelos ou formato a que devem obedecer as receitas médicas são aprovados por portaria do Ministro da Saúde.

#### Artigo 115.º

##### **Medicamentos não sujeitos a receita médica**

1 - Os medicamentos que não preencham qualquer das condições previstas no artigo anterior não estão sujeitos a receita médica.

2 - Os medicamentos não sujeitos a receita médica não são comparticipáveis, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos.

#### Artigo 116.º

##### **Receita médica renovável**

São passíveis de receita médica renovável os medicamentos sujeitos a receita médica que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica.

#### Artigo 117.º

##### **Receita médica especial**

Estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- a) Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;

- b) Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- c) Contendam uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

#### Artigo 118.º

##### **Receita médica restrita**

1 - Estão sujeitos a receita médica restrita os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados por preencherem, designadamente, uma das seguintes condições:

- a) Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública;
- b) Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efectuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios;
- c) Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser susceptível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento.

2 - Os medicamentos sujeitos a receita médica restrita que não sejam de uso exclusivo hospitalar podem ser vendidos nas farmácias de oficina em termos a definir por regulamento do INFARMED.

#### Artigo 119.º

##### **Alteração da classificação**

1 - A alteração da classificação é requerida pelo interessado ou determinada officiosamente pelo INFARMED.

2 - Em particular, a adequação da classificação quanto à dispensa ao público pode ser avaliada durante o procedimento de renovação da autorização ou registo e sempre que o INFARMED tome conhecimento, por qualquer via, de elementos novos susceptíveis de determinar uma tal revisão.

3 - O INFARMED pode adoptar a regulamentação necessária à definição das situações que possam determinar uma alteração da classificação e à implementação do disposto no presente artigo.

#### Artigo 120.º

##### **Prescrição de medicamentos**

1 - A prescrição de medicamentos é, preferencialmente, feita por via electrónica ou, não sendo possível, manualmente.

2 - A prescrição de medicamentos por via electrónica inclui a indicação da denominação comum da substância activa, da marca, do nome do titular da autorização de introdução no mercado, da forma farmacêutica da dosagem e da posologia.

3 - A prescrição manual de medicamentos deve respeitar o disposto no número antecedente, podendo atender às seguintes especificidades:

- a) Nas substâncias activas com um ou mais medicamentos genéricos autorizados, o prescriptor pode omitir a indicação da marca e do titular da autorização de introdução do mercado;
- b) Nas substâncias activas sem medicamentos genéricos autorizados, o prescriptor pode omitir a indicação da denominação comum;
- c) O prescriptor pode omitir a indicação da denominação comum nos casos das associações fixas de duas ou mais substâncias activas;
- d) O prescriptor pode omitir a indicação das substâncias activas para as quais não exista denominação comum.

4 - As regras da receita médica destinada à prescrição electrónica, bem como o regime transitório da receita manual de medicamentos, são definidos por portaria do Ministro da Saúde.

## CAPÍTULO VIII

### Disposições especiais para certas categorias de medicamentos

#### SECÇÃO I

#### Medicamentos experimentais

##### Artigo 121.º Âmbito e regime

1 - O fabrico de medicamentos experimentais rege-se pelo disposto na presente lei e no regime jurídico aplicável às boas práticas clínicas, sem prejuízo do disposto no presente capítulo.

2 - É subsidiariamente aplicável, com as devidas adaptações, o disposto na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

##### Artigo 122.º Conformidade de fabrico

1 - Sem prejuízo do disposto nos artigos 55.º a 72.º, cabe ao fabricante de medicamentos experimentais assegurar que todas as operações são efectuadas de acordo com a informação constante do pedido de autorização do ensaio clínico apresentado pelo promotor e aceite pela autoridade competente para a autorização do ensaio.

2 - O fabricante analisa periodicamente, à luz do progresso científico e técnico e dos avanços na elaboração do medicamento experimental, os métodos de fabrico utilizados, devendo, caso se revele necessário, modificar o processo de autorização de introdução no mercado ou introduzir uma alteração ao pedido de realização de ensaio clínico e submeter às autoridades competentes uma proposta de alteração, nos termos previstos na lei.

3 - O processo de fabrico dos medicamentos experimentais é integralmente validado, tendo em conta a etapa de desenvolvimento do medicamento, envolvendo, necessariamente, a validação das fases críticas do processo, tais como a esterilização e,

bem assim, a documentação das fases de concepção e de desenvolvimento do processo de fabrico.

4 - Com vista a assegurar os objectivos previstos na alínea h) do n.º 3 do artigo 62.º, deve ser concedida uma particular atenção ao manuseamento dos medicamentos durante e após quaisquer operações de ocultação.

5 - No caso de medicamentos experimentais, o promotor assegura que o controlo laboratorial é realizado por laboratório contratado que preencha as condições resultantes do pedido de autorização do ensaio clínico, tal como aceite pela autoridade competente.

6 - Em caso de importação de países terceiros, o controlo analítico pode ser dispensado ou o INFARMED autorizar que seja realizado fora do território nacional.

#### Artigo 123.º

##### **Rotulagem**

Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei ou na legislação relativa às boas práticas clínicas, a rotulagem dos medicamentos experimentais deve assegurar a protecção dos participantes e a rastreabilidade, permitir a identificação do medicamento experimental e do ensaio e facilitar o uso adequado desses mesmos medicamentos.

#### SECÇÃO II

##### **Medicamentos imunológicos**

#### Artigo 124.º

##### **Autorização**

1 - Os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas, soros e alergénios estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as especificações decorrentes da presente secção.

2 - À preparação de vacinas e alergénios destinados a um doente específico por estabelecimentos ou serviços autorizados aplica-se o regime legal dos medicamentos manipulados, com as devidas adaptações.

3 - Os processos de fabrico de medicamentos imunológicos são validados de modo a assegurar continuamente a conformidade dos lotes.

4 - Os fabricantes de medicamentos imunológicos colocam à disposição do INFARMED os relatórios de controlo referidos na alínea i) do n.º 1 do artigo 59.º, devidamente assinados pelo director técnico.

#### Artigo 125.º

##### **Nome do medicamento**

O nome dos medicamentos imunológicos é sempre acompanhado da denominação comum das substâncias activas.

#### Artigo 126.º

##### **Resumo das características do medicamento**

O resumo das características dos medicamentos imunológicos inclui ainda as seguintes indicações, junto das advertências e precauções especiais de utilização:

- a) Precauções especiais que devam ser tomadas pelas pessoas que os manuseiam ou administram;
- b) Precauções especiais que devam ser tomadas pelos doentes.

#### Artigo 127.º

#### **Controlo laboratorial**

1 - Sempre que razões de saúde pública o justifiquem, o regime previsto no artigo 17.º é aplicado aos seguintes medicamentos:

- a) Vacinas vivas;
- b) Medicamentos imunológicos utilizados na imunização primária de crianças ou de grupos de risco;
- c) Medicamentos imunológicos utilizados no domínio de programas de imunização da saúde pública;
- d) Medicamentos imunológicos novos, fabricados com a ajuda de técnicas novas ou que apresentem um carácter inovador para determinado fabricante, durante um período transitório.

2 - Pode ainda ser exigida a submissão a controlo laboratorial de amostras de cada lote do produto a granel ou do medicamento, antes da sua introdução no mercado, salvo se, tendo o lote sido fabricado noutro Estado membro, tiver sido analisado e aprovado pela respectiva autoridade competente.

### SECÇÃO III

#### **Medicamentos radiofarmacêuticos**

#### Artigo 128.º

#### **Âmbito e regime**

1 - Os medicamentos radiofarmacêuticos, os geradores, os estojos e os precursores estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as especificações decorrentes da presente secção.

2 - O pedido de autorização de introdução no mercado de um gerador deve conter igualmente:

- a) Uma descrição geral do sistema, conjuntamente com uma descrição pormenorizada dos componentes do sistema susceptíveis de afectar a composição ou a qualidade de um radionuclídeo-filho;
- b) As características qualitativas e quantitativas da substância eluída ou sublimada.

3 - O disposto nos números anteriores não se aplica aos radionuclídeos utilizados sob a forma de fonte selada e aos medicamentos radiofarmacêuticos preparados para um doente específico e efectuados por estabelecimentos ou serviços autorizados.

4 - Não estão sujeitos a autorização de fabrico, ao abrigo do presente decreto-lei, os medicamentos radiofarmacêuticos preparados no momento da utilização e em conformidade com as instruções do fabricante, por pessoa ou instituição autorizada e exclusivamente a partir de geradores, conjuntos inactivos ou precursores autorizados.

## Artigo 129.º

**Resumo das características do medicamento**

O resumo das características dos medicamentos radiofarmacêuticos inclui ainda, após a data de revisão do texto:

- a) Pormenores sobre a dosimetria interna das radiações;
- b) Instruções complementares pormenorizadas para a preparação extemporânea e o controlo de qualidade desta preparação e, quando for caso disso, o período máximo de armazenamento durante o qual qualquer preparação intermédia, tal como uma substância eluída ou sublimada ou o medicamento radioactivo pronto para ser utilizado, corresponde às especificações previstas;
- c) Quaisquer precauções especiais a tomar pelo utilizador e pelo doente durante a preparação e administração do medicamento;
- d) Precauções especiais para eliminar a embalagem e o seu conteúdo não utilizado, quando for caso disso.

## Artigo 130.º

**Rotulagem**

1 - O acondicionamento secundário e o recipiente de medicamentos que contenham radionúclidos são rotulados em conformidade com a regulamentação da Agência Internacional da Energia Atómica relativa à segurança do transporte de materiais radioactivos, sem prejuízo do disposto nos números seguintes.

2 - A rotulagem da blindagem de protecção inclui, além das especificações referidas no artigo 106.º, todas as explicações relativas aos códigos utilizados no recipiente e, quando for caso disso, indica, para uma hora e data determinadas, a actividade radioactiva por dose ou por recipiente e o número de cápsulas ou, para os líquidos, o número de mililitros contidos no recipiente.

3 - A rotulagem do recipiente contém as seguintes informações:

- a) O número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento, incluindo a designação ou o símbolo químico do radionúclido;
- b) A identificação do lote e data de validade;
- c) O símbolo internacional da radioactividade;
- d) O nome e o endereço do fabricante;
- e) A actividade radioactiva por dose, tal como especificado no número anterior.

## Artigo 131.º

**Folheto informativo**

O texto do folheto informativo inclui ainda as precauções a tomar pelo utilizador e pelo doente durante a preparação e a administração do medicamento e as precauções especiais para eliminar o acondicionamento primário e o seu conteúdo não utilizado.

## SECÇÃO IV

**Medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos**

## Artigo 132.º

**Âmbito**

Os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as especificações decorrentes da presente secção.

## Artigo 133.º

**Nome do medicamento**

O nome do medicamento é sempre acompanhado da denominação comum das substâncias activas.

## Artigo 134.º

**Medidas de segurança**

1 - As normas relativas à qualidade e segurança da colheita, análise, processamento e armazenamento de sangue ou do plasma humanos e de componentes sanguíneos são definidas por legislação especial.

2 - Sem prejuízo do disposto na legislação prevista no número anterior, a fim de evitar a transmissão de doenças infecciosas, devem ser adoptadas as medidas constantes das farmacopeias portuguesa e europeia relativas ao sangue ou ao plasma humanos e as medidas adoptadas pelo Conselho da Europa e pela Organização Mundial de Saúde, nomeadamente em matéria de selecção e controlo dos dadores de sangue e de plasma.

3 - Sem prejuízo do disposto no n.º 1, os importadores de sangue ou plasma humanos de Estados terceiros devem certificar o cumprimento das medidas de segurança referidas no presente artigo.

## Artigo 135.º

**Controlo**

1 - A fim de evitar a contaminação viral específica, o fabricante fica obrigado a comunicar ao INFARMED o método utilizado para reduzir ou eliminar os agentes patogénicos susceptíveis de ser transmitidos pelos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos.

2 - Os processos de fabrico e de purificação utilizados na produção de medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos são devidamente validados, de modo a assegurar continuamente a conformidade dos lotes e garantir, na medida do conhecimento técnico mais actual, a ausência de contaminação viral específica.

3 - O INFARMED pode determinar a realização de um controlo laboratorial, para efeitos da certificação prevista no n.º 3 do artigo anterior, durante a instrução do requerimento de autorização de introdução no mercado ou após a emissão desta autorização.

4 - Nos casos previstos nos números anteriores, pode ainda ser exigida a submissão a controlo laboratorial, nos termos e prazos previstos no presente decreto-lei, de amostras de cada lote do produto a granel ou do medicamento, antes da sua

introdução no mercado, salvo se, tendo o lote sido fabricado noutro Estado membro, este tiver sido analisado e aprovado pela autoridade competente desse Estado membro.

## SECÇÃO V

### Medicamentos homeopáticos

#### Artigo 136.º

##### Regime

1 - Os medicamentos homeopáticos estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as especificações decorrentes da presente secção.

2 - O facto de o medicamento beneficiar noutro Estado membro de uma autorização ou de um registo que permita a sua comercialização nesse Estado é tido em conta pelo INFARMED.

3 - Os medicamentos homeopáticos preparados de acordo com uma fórmula magistral ou um preparado oficial estão excluídos do âmbito do presente decreto-lei, aplicando-se-lhes, com as devidas adaptações, as boas práticas de fabrico a observar na preparação de medicamentos manipulados.

4 - O Ministro da Saúde pode adoptar, por portaria, normas especiais relativamente aos ensaios pré-clínicos e clínicos dos medicamentos homeopáticos, de acordo com os princípios e as particularidades da medicina homeopática portuguesa, bem como relativamente à prescrição, dispensa ou sistema de vigilância aplicável.

5 - Os medicamentos homeopáticos não abrangidos pelo artigo seguinte estão sujeitos ao disposto no capítulo X do presente decreto-lei.

#### Artigo 137.º

##### Medicamentos homeopáticos sujeitos a registo simplificado

1 - Estão sujeitos a um procedimento de registo simplificado os medicamentos homeopáticos que, cumulativamente:

- a) Sejam administrados por via oral ou externa;
- b) Apresentem um grau de diluição que garanta a inocuidade do medicamento, não devendo este conter mais de uma parte por 10000 de tintura-mãe, nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopátia, para as substâncias activas cuja presença num medicamento alopático obrigue a receita médica;
- c) Não apresentem quaisquer indicações terapêuticas especiais na rotulagem ou em qualquer informação relativa ao medicamento.

2 - Sempre que novos conhecimentos científicos o justifiquem, os requisitos previstos na alínea b) do número anterior podem ser adaptados, por decisão do INFARMED adoptada em conformidade com decisão da Comissão Europeia.

3 - O disposto no presente artigo não prejudica a aplicação, com as devidas adaptações, da alínea c) do n.º 3 do artigo 2.º, do artigo 23.º, do n.º 1 do artigo 24.º, do artigo 25.º, dos artigos 27.º e 28.º, das alíneas b) e e) do n.º 1 do artigo 29.º, do artigo 150.º e seguintes, das normas relativas a fiscalização e sanções, das normas que estabelecem a responsabilidade civil, contra-ordenacional e criminal do fabricante e do

titular de uma autorização de introdução no mercado e a obrigatoriedade da realização de controlos.

#### Artigo 138.º

##### **Registo simplificado**

1 - O registo simplificado é concedido a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED e instruído com a documentação que comprove a qualidade farmacêutica e a homogeneidade dos lotes de fabrico dos medicamentos, designadamente:

- a) Denominação científica, ou outra denominação constante de uma farmacopeia, dos stocks homeopáticos, com menção das várias vias de administração, formas farmacêuticas, graus de diluição e apresentações que se pretendem registar;
- b) Processo que descreva o modo de obtenção e o controlo dos stocks homeopáticos e que fundamente o seu carácter homeopático, com base em bibliografia adequada;
- c) Processo de fabrico e controlo de todas as formas farmacêuticas e descrição dos métodos de diluição e de dinamização;
- d) Autorização de fabrico dos medicamentos em questão;
- e) Cópia dos registos ou autorizações eventualmente obtidos, para os mesmos medicamentos, noutros Estados membros;
- f) Uma ou mais reproduções do acondicionamento primário e do acondicionamento secundário dos medicamentos a registar;
- g) Dados relativos à estabilidade do produto.

2 - O pedido de registo simplificado pode abranger toda uma série de medicamentos obtidos a partir da mesma ou dos mesmos stocks homeopáticos.

3 - Os medicamentos homeopáticos sujeitos a registo simplificado não estão sujeitos ao procedimento de arbitragem a que se referem os artigos 45.º e 52.º

#### Artigo 139.º

##### **Rotulagem e folheto informativo**

1 - O acondicionamento secundário dos medicamentos homeopáticos sujeitos a registo simplificado e o acondicionamento primário, bem como o folheto informativo, contêm ainda a indicação «medicamento homeopático», aposta de forma bem visível e legível, em maiúsculas e em fundo azul, bem como as seguintes informações:

- a) Denominação científica do ou dos stocks homeopáticos, seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos de uma farmacopeia adoptada, de acordo com o disposto no presente decreto-lei, e, se forem vários os stocks, a respectiva denominação científica pode ser completada por um nome de fantasia;
- b) Nome e endereço do titular do registo simplificado e, quando for caso disso, do fabricante;
- c) Modo de administração e, se necessário, via de administração;
- d) Prazo de validade explícito, incluindo mês e ano, escrito de forma indelével;

- e) Forma farmacêutica;
- f) Apresentação;
- g) Precauções específicas de conservação, quando for caso disso;
- h) Advertências especiais, quando o medicamento assim o exigir;
- i) Número de lote de fabrico;
- j) Número de registo da autorização de introdução no mercado do medicamento;
- l) Menção «Sem indicações terapêuticas aprovadas»;
- m) Aviso aconselhando o utilizador a consultar o médico se persistirem os sintomas.

2 - O INFARMED pode exigir o recurso a modalidades de acondicionamento primário ou secundário que permitam formas adequadas de indicação do preço.

3 - Na publicidade dos medicamentos homeopáticos sujeitos a registo simplificado apenas podem ser utilizadas as informações previstas no n.º 1, aplicando-se, com as devidas adaptações, o disposto no capítulo IX.

#### Artigo 140.º

#### **Comercialização**

Sem prejuízo das atribuições do INFARMED, os medicamentos homeopáticos sujeitos a registo simplificado podem ser comercializados fora das farmácias e de outros locais autorizados a vender medicamentos não sujeitos a receita médica, desde que no respeito pelas disposições do presente decreto-lei e pela regulamentação adoptada pelo INFARMED.

### SECÇÃO VI

#### **Medicamentos tradicionais à base de plantas**

#### Artigo 141.º

#### **Registo de utilização tradicional**

1 - Estão sujeitos a um procedimento de registo de utilização tradicional os medicamentos à base de plantas que, cumulativamente:

- a) Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;
- b) Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- c) Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- d) Já sejam objecto de longa utilização terapêutica, de acordo com os dados ou pareceres referidos na alínea m) do n.º 2 do artigo seguinte;
- e) Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;

- f) Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.

2 - A presença de vitaminas ou de minerais cuja segurança esteja devidamente comprovada não impede a aplicação do disposto no número anterior, desde que a acção das vitaminas ou dos minerais seja complementar da acção das substâncias activas à base de plantas em relação à ou às indicações especificadas invocadas.

3 - O INFARMED pode determinar a sujeição de um medicamento tradicional à base de plantas ao disposto nos artigos 14.º a 39.º ou ao disposto no artigo 137.º

#### Artigo 142.º

##### **Procedimento**

1 - O registo de utilização tradicional é concedido a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, que inclua os seguintes elementos:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro Estado membro;
- c) Nome proposto para o medicamento, se aplicável;
- d) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum ou, na sua falta, da menção da denominação química;
- e) Indicações terapêuticas.

2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes dados e documentos:

- a) Contra-indicações e reacções adversas;
- b) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
- c) Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa notificável e ainda, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;
- d) Razões que justifiquem a adopção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;
- e) Projecto de resumo das características do medicamento, nos termos previstos no presente decreto-lei, com exclusão das propriedades farmacológicas;
- f) Uma ou mais reproduções do acondicionamento secundário, do acondicionamento primário e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos

resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;

- g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- i) Resultados dos ensaios farmacêuticos;
- j) Em relação às associações de uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas com uma ou mais preparações à base de plantas ou destas com vitaminas ou minerais, os dados referidos na alínea e) do n.º 1 do artigo 141.º relativos à própria associação; se as substâncias activas não forem suficientemente conhecidas individualmente, os dados também deverão dizer respeito a cada uma delas;
- l) Qualquer autorização ou registo obtido pelo requerente noutro Estado, com vista à introdução do medicamento no mercado, bem como pormenores, incluindo os motivos, sobre qualquer decisão de recusa de autorização ou de registo;
- m) Dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem que o medicamento em questão, ou um medicamento equivalente, teve uma utilização terapêutica durante os trinta anos anteriores, incluindo, obrigatoriamente, quinze anos num Estado membro;
- n) Uma revisão bibliográfica dos dados de segurança, acompanhada de um relatório pericial.

3 - O registo da comprovação da utilização terapêutica durante o período previsto na alínea m) do número anterior considera-se preenchido mesmo que a comercialização do medicamento não se tenha baseado numa autorização específica ou o número ou quantidade de substâncias presentes no medicamento tenha sido objecto de redução durante esse período.

4 - No âmbito do procedimento previsto no presente artigo, o INFARMED:

- a) Pode solicitar ao Comité dos Medicamentos à Base de Plantas, adiante designado por Comité, da Agência, a emissão de parecer relativo à adequação das provas de longa utilização do medicamento, apresentando os documentos justificativos pertinentes;
- b) Remete ao Comité o pedido de registo de medicamento que seja utilizado há menos de 15 anos num Estado membro, acompanhado dos documentos justificativos pertinentes;
- c) Pode exigir a apresentação dos dados necessários para a avaliação da segurança do medicamento.

### Artigo 143.º

#### **Indeferimento**

1 - O INFARMED indefere o pedido de registo de utilização tradicional sempre que o mesmo não respeite o disposto nos artigos anteriores e, em particular, sempre que ocorra qualquer das seguintes circunstâncias:

- a) A composição qualitativa ou quantitativa do medicamento não corresponde à declarada;
- b) O requerente e o titular do registo não estão estabelecidos num Estado membro;
- c) As indicações não observam as condições definidas no artigo 141.º;
- d) O medicamento pode ser nocivo em condições normais de utilização;
- e) Os dados relativos à utilização tradicional são insuficientes, em particular se os efeitos farmacológicos ou a eficácia não forem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data;
- f) A qualidade farmacêutica não está devidamente demonstrada pelo requerente.

2 - A decisão de indeferimento, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada ao requerente, à Comissão Europeia e, mediante pedido fundamentado, a qualquer outra autoridade competente.

### Artigo 144.º

#### **Pedidos de registo em vários Estados membros**

1 - Os procedimentos previstos nas secções II e III do capítulo II do presente decreto-lei são aplicáveis por analogia aos registos de utilização tradicional concedidos ao abrigo do disposto no presente artigo sempre que ocorra um dos seguintes casos:

- a) Tiver sido elaborada uma monografia comunitária de plantas medicinais respeitantes a medicamentos à base de plantas abrangidos pelo artigo 20.º e a medicamentos tradicionais à base de plantas;
- b) O medicamento à base de plantas seja composto por substâncias derivadas de plantas, preparações ou associações das mesmas constantes da lista comunitária.

2 - Nos restantes casos, o INFARMED, ao avaliar o pedido de registo de utilização tradicional, tomará em consideração os registos concedidos por outro Estado membro.

3 - Se o pedido de registo de utilização tradicional disser respeito a uma substância derivada de plantas, a uma preparação ou a uma associação constante da lista comunitária, não é aplicável o disposto nas alíneas j), l) e m) do n.º 2 do artigo 142.º e nas alíneas d) e e) do n.º 1 do artigo anterior.

4 - No prazo de três meses contados da retirada de uma substância da lista referida no número anterior, são apresentados os dados e documentos referidos nas alíneas j) a n) do n.º 2 do artigo 142.º, sob pena de revogação do registo do medicamento.

## Artigo 145.º

**Rotulagem, folheto informativo e publicidade**

1 - A rotulagem e o folheto informativo de medicamentos abrangidos pela presente secção obedecem, com as necessárias adaptações, ao disposto no presente decreto-lei, e contêm ainda as seguintes informações:

- a) A menção de que se trata de um medicamento tradicional à base de plantas para utilização na ou nas indicações nele especificadas e baseado exclusivamente numa utilização de longa duração;
- b) A indicação de que o utilizador deve consultar um médico ou outro profissional de saúde, designadamente um farmacêutico, se os sintomas persistirem durante o período de utilização do medicamento ou se surgirem reacções adversas não mencionadas no folheto informativo;
- c) A natureza da tradição associada ao medicamento em questão.

2 - A publicidade dos medicamentos abrangidos pelo disposto na presente secção obedece ao disposto no presente decreto-lei e é sempre acompanhada da menção «Medicamento tradicional à base de plantas, para utilização na ou nas indicações especificadas, baseado exclusivamente numa utilização de longa data».

## Artigo 146.º

**Alteração do registo**

1 - Qualquer alteração de um registo de utilização tradicional é requerida ao INFARMED, aplicando-se, com as devidas adaptações, o disposto no presente decreto-lei.

2 - O disposto no número anterior não prejudica a possibilidade de o titular do registo de utilização tradicional alterar o processo de registo, na sequência da aprovação de uma monografia comunitária de plantas medicinais, desde que notifique ao INFARMED as alterações a efectuar.

## Artigo 147.º

**Normas aplicáveis**

Além do disposto nos artigos anteriores, ao registo de utilização tradicional previsto na presente secção é ainda aplicável, com as devidas adaptações, o disposto na alínea b) do n.º 2 e na alínea c) do n.º 3 do artigo 2.º, nos n.ºs 1 e 4 do artigo 14.º, no n.º 5 do artigo 15.º, no n.º 1 do artigo 16.º, no artigo 17.º, no n.º 1 do artigo 23.º, nos artigos 27.º e 28.º, na alínea b) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 29.º, nos artigos 55.º a 76.º, nos artigos 94.º a 102.º, nos artigos 113.º a 120.º, nos artigos 166.º a 175.º, no artigo 176.º, no n.º 1 do artigo 177.º, no artigo 178.º, no artigo 179.º, no n.º 1 do artigo 180.º, nos artigos 181.º a 185.º e no n.º 2 do artigo 196.º

## SECÇÃO VII

### **Medicamentos contendo estupefacientes e substâncias psicotrópicas**

Artigo 148.º

#### **Regime aplicável**

Os medicamentos em cuja composição se incluam estupefacientes ou substâncias psicotrópicas estão sujeitos às disposições deste decreto-lei e à demais legislação aplicável.

## SECÇÃO VIII

### **Gases medicinais**

Artigo 149.º

#### **Regime**

1 - Estão sujeitos ao presente decreto-lei e ao disposto na legislação relativa às boas práticas de fabrico os gases medicinais que preencham a noção de medicamento e que sejam fabricados de acordo com o disposto no n.º 1 do artigo 2.º, sem prejuízo do disposto em legislação especial ou na regulamentação adoptada ao abrigo do n.º 4.

2 - Os gases medicinais devem cumprir as exigências técnicas de qualidade constantes da farmacopeia portuguesa ou, na sua falta, da farmacopeia europeia ou de uma farmacopeia de outro Estado membro, só podendo ser autorizados, nos restantes casos, após um processo completo de avaliação da qualidade, segurança e eficácia.

3 - Os gases medicinais que contenham o mesmo componente com diferentes qualidades segundo várias farmacopeias são considerados produtos diferentes, para efeitos da respectiva autorização de introdução no mercado.

4 - A disciplina jurídica aplicável ao acondicionamento, primário ou secundário, à rotulagem, ao folheto informativo, à direcção técnica, ao transporte, à distribuição, à comercialização, ao fornecimento e à entrega domiciliária a doentes de gases medicinais é definida por regulamento do INFARMED.

## CAPÍTULO IX

### **Publicidade**

Artigo 150.º

#### **Definição**

1 - Considera-se publicidade de medicamentos, para efeitos do presente decreto-lei, qualquer forma de informação, de prospecção ou de incentivo que tenha por objecto ou por efeito a promoção da sua prescrição, dispensa, venda, aquisição ou consumo em qualquer das seguintes circunstâncias:

- a) Junto do público em geral;
- b) Junto de distribuidores por grosso e dos profissionais de saúde;
- c) Através da visita de delegados de informação médica às pessoas referidas na alínea anterior;

- d) Através do fornecimento de amostras ou de bonificações comerciais a qualquer das pessoas abrangidas pelo disposto na alínea b);
- e) Através da concessão, oferta ou promessa de benefícios pecuniários ou em espécie, excepto quando o seu valor intrínseco seja insignificante;
- f) Pela via do patrocínio de reuniões de promoção a que assistam pessoas abrangidas pelo disposto na alínea b);
- g) Pela via do patrocínio a congressos ou reuniões de carácter científico em que participem pessoas referidas na alínea b), nomeadamente pelo pagamento, directo ou indirecto, dos custos de acolhimento;
- h) Através da referência ao nome comercial de um medicamento.

2 - A publicidade de medicamentos pode ser realizada directamente pelo titular de autorização ou registo de um medicamento ou, em nome deste, por terceiro, sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei.

3 - A publicidade de medicamentos:

- a) Deve conter elementos que estejam de acordo com as informações constantes do resumo das características do medicamento, tal como foi autorizado;
- b) Deve promover o uso racional dos medicamentos, fazendo-o de forma objectiva e sem exagerar as suas propriedades;
- c) Não pode ser enganosa.

#### Artigo 151.º

#### **Âmbito de exclusão**

1 - Salvo disposição em contrário, o presente capítulo não se aplica:

- a) À rotulagem e ao folheto informativo que acompanham os medicamentos, aprovadas ao abrigo do presente decreto-lei ou da legislação comunitária aplicável;
- b) À correspondência necessária para dar resposta a uma pergunta específica sobre determinado medicamento, eventualmente acompanhada de qualquer documento, desde que não contenha qualquer elemento de carácter publicitário;
- c) Às informações concretas e aos documentos de referência relativos às alterações do acondicionamento secundário, às advertências sobre as reacções adversas no âmbito da farmacovigilância, bem como aos catálogos de venda e às listas de preços, desde que não contenham qualquer outra informação sobre o medicamento;
- d) Às informações relativas à saúde humana ou a doenças humanas, desde que não façam referência, ainda que indirecta, a um medicamento.

2 - O presente capítulo não se aplica às medidas ou práticas comerciais em matéria de margens, preços e descontos.

**Artigo 152.º****Proibição**

1 - É proibida a publicidade de medicamentos que não sejam objecto de uma autorização ou registo válidos para o mercado nacional ou que tenham sido autorizados ao abrigo do artigo 92.º e 93.º

2 - É proibida a publicidade junto do público em geral dos medicamentos:

- a) Sujeitos a receita médica;
- b) Contendo substâncias definidas como estupefacientes ou psicotrópicos, ao abrigo de convenções internacionais que vinculem o Estado português;
- c) Comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde.

3 - O disposto no número anterior não prejudica:

- a) A realização de campanhas de vacinação efectuadas pela indústria, desde que aprovadas pelo INFARMED;
- b) A realização de campanhas de promoção de medicamentos genéricos efectuadas pela indústria desde que aprovadas pelo INFARMED.

4 - É proibida a distribuição directa de medicamentos ao público pela indústria.

5 - É proibida a menção ao nome de um medicamento, no patrocínio de todas as iniciativas dirigidas ao público, salvo se a menção for realizada nos termos previstos no presente decreto-lei.

**Artigo 153.º****Publicidade junto do público**

1 - Podem ser objecto de publicidade junto do público os medicamentos não sujeitos a receita médica, desde que não abrangidos pela alínea c) do n.º 2 do artigo anterior.

2 - A publicidade dos medicamentos junto do público é inequivocamente identificada enquanto tal, indicando expressamente que se trata de um medicamento e incluindo as informações previstas no número seguinte.

3 - A publicidade junto do público contém, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Nome do medicamento, bem como a denominação comum, caso o medicamento contenha apenas uma substância activa, ou a marca;
- b) Informações indispensáveis ao uso racional do medicamento, incluindo indicações terapêuticas e precauções especiais;
- c) Aconselhamento ao utente para ler cuidadosamente as informações constantes do acondicionamento secundário e do folheto informativo e, em caso de dúvida ou de persistência dos sintomas, consultar o médico ou o farmacêutico.

4 - A publicidade de medicamentos junto do público não pode conter qualquer elemento que:

- a) Leve a concluir que a consulta médica ou a intervenção cirúrgica é desnecessária, em particular sugerindo um diagnóstico ou preconizando o tratamento por correspondência;

- b) Sugira que o efeito do medicamento é garantido, sem reacções adversas ou efeitos secundários, 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, excepto no que diga respeito às campanhas de vacinação previstas na alínea a) do n.º 3 do artigo 152.º;
  - e) Se dirija exclusiva ou principalmente a crianças;
  - f) Faça referência a uma recomendação emanada por cientistas, profissionais de saúde ou outra pessoa que, pela sua celebridade, possa incitar ao consumo de medicamentos;
  - g) Trate o medicamento como um produto alimentar, produto cosmético ou de higiene corporal ou qualquer outro produto de consumo;
  - h) Sugira que a segurança ou eficácia do medicamento é devida ao facto de ser considerado um produto 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 demonstrações ou garantias de cura;
  - l) 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.
- 5 - É proibida qualquer forma de publicidade comparativa.
- 6 - É proibida a distribuição directa de medicamentos para fins promocionais.

#### Artigo 154.º

#### **Publicidade junto de profissionais de saúde**

1 - Os medicamentos sujeitos a receita médica só podem ser anunciados ou publicitados em publicações técnicas ou suportes de informação destinados e acessíveis exclusivamente por médicos e outros profissionais de saúde.

2 - A publicidade de medicamentos junto dos profissionais de saúde inclui:

- a) O nome do medicamento;
- b) As informações essenciais compatíveis com o resumo das características do medicamento;
- c) A classificação do medicamento para efeitos de dispensa, nomeadamente indicação de que o medicamento é um medicamento sujeito a receita médica, quando for caso disso;
- d) O regime de participação.

3 - Quando a publicidade se destinar exclusivamente a uma chamada de atenção para o nome do medicamento, são dispensadas as demais indicações previstas nos números anteriores.

4 - O INFARMED pode identificar e regulamentar as situações em que, tendo em conta o tipo de suporte publicitário utilizado ou os destinatários da publicidade, se justifica:

- a) A apresentação de uma versão reduzida do resumo das características do medicamento ou das informações essenciais compatíveis com o resumo das características do medicamento;
- b) A dispensa da inclusão na documentação publicitária de algum ou alguns dos elementos considerados obrigatórios, ao abrigo do presente artigo.

#### Artigo 155.º

##### **Documentação publicitária**

1 - Sem prejuízo do disposto no artigo anterior, a documentação transmitida a profissionais de saúde inclui as informações previstas no artigo antecedente e indica a data em que foi estabelecida ou revista pela última vez.

2 - A informação contida na documentação tem de ser exacta, actual, verificável e suficientemente completa para permitir ao destinatário fazer uma ideia correcta do valor terapêutico do medicamento.

3 - As citações e o material ilustrativo retirados de publicações médicas ou trabalhos científicos que se destinem a ser usados na documentação devem ser correctamente reproduzidos e indicada a respectiva fonte.

#### Artigo 156.º

##### **Obrigações das empresas**

1 - O titular da autorização de introdução no mercado fica obrigado a criar e manter um serviço científico responsável pela informação relativa aos medicamentos de que é titular.

2 - O titular da autorização de introdução no mercado fica ainda obrigado, nomeadamente através do serviço científico referido no número anterior, a:

- a) Manter registos completos e pormenorizados de toda a publicidade realizada pela empresa, em fichas que mencionem os destinatários, modo e data da primeira difusão;
- b) Manter os registos previstos na alínea anterior à disposição das autoridades com competência fiscalizadora durante um período mínimo de cinco anos, contados da data prevista na alínea anterior;
- c) Garantir que a publicidade efectuada pela sua empresa ou por conta ou em nome dela respeita as obrigações impostas por lei;
- d) Assegurar que os delegados de informação médica que promovem medicamentos por sua conta ou em seu nome dispõem das habilitações adequadas e da formação profissional necessária ao cabal desempenho das suas funções, exercendo a sua profissão no respeito pleno das respectivas obrigações;
- e) Criar os mecanismos necessários para assegurar a recepção e o tratamento das informações referidas no n.º 3 do artigo seguinte;

- f) Colaborar com as autoridades públicas com competência no âmbito do presente capítulo, nomeadamente fornecendo as informações e a assistência necessárias ao exercício das suas competências;
- g) Respeitar as decisões adoptadas no âmbito do presente capítulo, sem prejuízo do direito de impugnação resultante da lei.

3 - As empresas responsáveis pela informação ou promoção de um medicamento transmitem ao titular da autorização de introdução no mercado, imediatamente, no caso de reacções adversas, ou em prazo nunca superior a quinze dias, nos restantes casos, todas as informações ou elementos necessários ao cumprimento, por este, das obrigações previstas no número anterior.

4 - O titular da autorização de introdução no mercado e as empresas responsáveis pela informação ou promoção dos medicamentos são solidariamente responsáveis pelo recrutamento, formação profissional e actos praticados pelos delegados de informação médica, com vínculo contratual, no exercício das suas funções.

5 - A responsabilidade prevista no número anterior não depende de culpa.

#### Artigo 157.º

##### **Delegados de informação médica**

1 - Os delegados de informação médica devem ser adequadamente formados e dispor de conhecimentos científicos e de formação deontológica que lhes permita fornecer informações precisas e tão completas quanto possível sobre os medicamentos que apresentam.

2 - Os delegados de informação médica devem, em cada visita, apresentar ou colocar à disposição do profissional de saúde visitado, quanto a cada um dos medicamentos que apresentem, o resumo das características do produto, completado pelas informações sobre o preço e, se for o caso, as condições de comparticipação.

3 - Os delegados de informação médica devem comunicar imediatamente ao serviço científico do titular da autorização de introdução no mercado ou à empresa a que se encontram contratualmente ligados, para efeitos do disposto no n.º 3 do artigo anterior, quaisquer informações relativas à utilização dos medicamentos que promovem, em especial no que se refere às reacções adversas que lhes sejam transmitidas pelos profissionais de saúde visitados.

4 - Os requisitos necessários para o exercício da profissão de delegado de informação médica são definidos por portaria conjunta dos Ministros do Trabalho e da Solidariedade Social, da Educação e da Saúde.

5 - O regime de acesso dos delegados de informação médica aos estabelecimentos e serviços que integram o SNS é definido por despacho do Ministro da Saúde, o qual determina ainda os mecanismos e as regras que permitam assegurar o normal funcionamento dos serviços e a transparência da actividade profissional dos delegados.

#### Artigo 158.º

##### **Prémios, ofertas e outros benefícios**

1 - É proibido ao titular de uma autorização de introdução no mercado, à empresa responsável pela informação ou pela promoção de um medicamento ou ao distribuidor por grosso dar ou prometer, directa ou indirectamente, aos profissionais de saúde, prémios, ofertas, bónus ou benefícios pecuniários ou em espécie, excepto quando se

trate de objectos de valor insignificante e relevantes para a prática da medicina ou da farmácia.

2 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, é proibido aos profissionais de saúde, por si ou por interposta pessoa, pedir ou aceitar, directa ou indirectamente, prémios, ofertas, bónus ou outros benefícios pecuniários ou em espécie, por parte do titular da autorização de introdução no mercado, da empresa responsável pela informação ou promoção de um medicamento ou do distribuidor por grosso, ainda que os mesmos sejam percebidos no estrangeiro ou ao abrigo de legislação estrangeira e independentemente da existência ou não de qualquer contrapartida relativa ao fornecimento, prescrição, dispensa ou venda de medicamentos por parte das mesmas pessoas.

3 - O Ministro da Saúde pode definir, por despacho, o sentido e âmbito da excepção prevista na parte final do n.º 1.

4 - Não constitui violação do disposto nos n.ºs 1 e 2 do presente artigo o pagamento de honorários a profissionais de saúde pela sua participação activa, nomeadamente através da apresentação de comunicações científicas em eventos desta natureza ou em acções de formação e de promoção de medicamentos, desde que, em qualquer caso, o aludido pagamento não fique dependente ou seja contrapartida da prescrição ou dispensa de medicamentos.

5 - Sem prejuízo das atribuições e competências das entidades públicas, é proibido efectuar, por qualquer meio e a qualquer título, a recolha, o tratamento e a disponibilização de informações referentes à prescrição de medicamentos por parte de pessoas habilitada a prescrevê-los ou a dispensá-los.

#### Artigo 159.º

#### **Transparência e publicidade**

1 - O patrocínio, por qualquer entidade abrangida pelo presente decreto-lei, de congressos, simpósios ou quaisquer acções ou eventos de cariz científico ou de divulgação, directa ou indirecta, de medicamentos, deve constar da documentação promocional relativa aos mesmos, bem como da documentação dos participantes e dos trabalhos ou relatórios publicados após a realização dessas mesmas acções e eventos.

2 - O titular da autorização de introdução no mercado ou a empresa responsável pela informação ou promoção do medicamento devem manter, no serviço referido no n.º 1 do artigo 156.º, a documentação referente a cada um dos eventos ou acções patrocinados ou organizados, ainda que indirectamente.

3 - A documentação acima referida inclui, de forma completa e fiel, o seguinte:

- a) Programa das acções e eventos;
- b) Identificação da entidade ou das entidades que realizam, patrocinam e organizam as acções ou eventos;
- c) Cópia das comunicações científicas ou profissionais efectuadas;
- d) Mapa das despesas e eventuais receitas e respectivos documentos justificativos.

4 - A documentação referida nos números anteriores é conservada durante um prazo mínimo de cinco anos, contados da data da conclusão da acção ou evento, e colocada à disposição das entidades com competência fiscalizadora.

## Artigo 160.º

**Acções científicas ou de promoção**

1 - As acções de formação, informação ou de promoção de vendas só podem ser dirigidas a profissionais de saúde.

2 - As entidades promotoras ou organizadoras de acções abrangidas pelo número anterior apenas podem suportar custos de acolhimento dos respectivos participantes e estritamente limitado ao objectivo principal da acção.

3 - O disposto nos números anteriores aplica-se igualmente a acções ou eventos de cariz exclusivamente profissional e científico.

4 - O Ministro da Saúde define as regras de participação dos profissionais de saúde do SNS nas acções ou eventos abrangidos pelo presente artigo.

## Artigo 161.º

**Custos de acolhimento**

1 - Apenas se consideram custos de acolhimento os encargos com a inscrição, deslocação e estadia dos profissionais de saúde participantes nas acções previstas no artigo anterior.

2 - Os custos de acolhimento com a estadia não podem exceder o período compreendido entre o dia anterior ao do início da acção ou do evento e o dia seguinte ao do termo do evento ou das acções nem comportar qualquer programa ou actividade de carácter social susceptível de prejudicar ou impedir a plena participação nas sessões de cariz científico e profissional.

3 - A escolha dos locais de realização das acções e dos eventos científicos previstos no artigo anterior, obedece a critérios ajustados do ponto de vista profissional e logístico e envolve, designadamente quanto aos níveis de hospitalidade, custos financeiros adequados ao fim em vista.

## Artigo 162.º

**Amostras gratuitas**

1 - As amostras gratuitas de medicamentos só podem ser cedidas a profissionais de saúde habilitados a prescrever, a título excepcional, desde que verificadas, cumulativamente, as seguintes condições:

- a) Não excederem o número de amostras de cada medicamento que anualmente podem ser cedidas a cada profissional de saúde;
- b) Serem objecto de pedido escrito do destinatário, devidamente datado e assinado;
- c) Não serem superiores à apresentação mais pequena que for comercializada;
- d) Conterem as menções «Amostra gratuita» e «Venda proibida», ou outras semelhantes;
- e) Serem acompanhadas de um exemplar do resumo das características do medicamento.

2 - O limite previsto na alínea a) do número anterior pode constar da autorização de introdução no mercado do medicamento ou ser definido em termos genéricos pelo INFARMED.

3 - As amostras gratuitas de medicamentos sujeitos a receita médica só podem ser cedidas durante os dois anos subsequentes à data de início da respectiva comercialização efectiva.

4 - É proibida a cedência de amostras de medicamentos contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas.

5 - As entidades que fornecem as amostras ficam obrigadas a criar um sistema adequado de controlo e de responsabilização, que é mantido à disposição das autoridades com competência fiscalizadora, durante cinco anos.

#### Artigo 163.º

##### **Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos**

1 - É instituído o Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos, adiante designado por CNPM, que funciona na dependência do INFARMED, com competência consultiva no domínio da publicidade dos medicamentos de uso humano.

2 - O CNPM é composto por um número ímpar de membros, nomeados pelo Ministro da Saúde, em termos que assegurem a representação adequada das instituições públicas relevantes, das associações representativas das entidades que actuam no mercado dos medicamentos, designadamente associações das profissões médicas, farmacêuticas ou de informação médica, da indústria farmacêutica, das farmácias, das empresas publicitárias ou jornalísticas, dos jornalistas, dos consumidores e dos doentes.

3 - A composição e as regras de funcionamento do CNPM são definidas por portaria do Ministro da Saúde.

4 - As recomendações do CNPM são transmitidas ao INFARMED.

#### Artigo 164.º

##### **Fiscalização**

1 - No âmbito dos seus poderes de supervisão, incumbe ao INFARMED registar e apreciar toda a publicidade de medicamentos.

2 - O órgão máximo do INFARMED pode, por sua iniciativa, na sequência de parecer do CNPM, a pedido de outra entidade pública ou privada ou mediante queixa:

- a) Ordenar as medidas, provisórias ou definitivas, necessárias para impedir qualquer forma de publicidade que viole o disposto no presente decreto-lei, ainda que não iniciada, ou para corrigir ou rectificar os efeitos de publicidade já iniciada junto dos consumidores e das empresas;
- b) Apreciar, a título preventivo, a conformidade com a lei de determinada forma ou projecto publicitário;
- c) Definir os critérios a que obedecerá a fiscalização do cumprimento do disposto no presente capítulo.

3 - A publicação ou divulgação de publicidade proibida constitui crime de desobediência, nos termos previstos no artigo 348.º do Código Penal, sem prejuízo da responsabilidade contra-ordenacional a que houver lugar e da aplicação das sanções

pecuniárias e administrativas adequadas, nos termos previstos no presente decreto-lei ou, na sua falta, na legislação sobre publicidade.

4 - Os titulares de autorizações ou registos concedidos ao abrigo do presente decreto-lei e as entidades a que se refere o n.º 1 do artigo 182.º estão obrigadas a remeter ao INFARMED, no prazo máximo de 10 dias, um exemplar do suporte de cada peça publicitária a medicamento.

5 - Se a publicidade configurar uma violação do regime jurídico da concorrência, o INFARMED exerce as suas competências de autoridade reguladora, sem prejuízo do estabelecido na Lei n.º 18/2003, de 11 de Junho, que aprova o regime jurídico da concorrência.

#### Artigo 165.º

#### **Legislação subsidiária**

Em tudo o que não encontre previsto no presente capítulo, aplica-se o disposto no código da publicidade.

### CAPÍTULO X

#### **Vigilância e fiscalização**

#### Artigo 166.º

#### **Sistema Nacional de Farmacovigilância**

1 - É instituído o Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, adiante denominado «Sistema», que compreende o conjunto articulado de regras e meios materiais e humanos tendentes:

- a) À recolha sistemática de toda a informação relativa a suspeitas de reacções adversas no ser humano pela utilização de medicamentos;
- b) À avaliação científica dessa informação;
- c) Ao tratamento e processamento da informação, nos termos resultantes das normas e directrizes nacionais e comunitárias, designadamente pela sua comunicação aos outros Estados membros e à Agência;
- d) À implementação das medidas de segurança adequadas a minimizar os riscos associados à utilização de um medicamento;
- e) À comunicação e divulgação de outra informação pertinente aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral.

2 - O INFARMED é a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema, nos termos previstos no presente decreto-lei e no seu regulamento interno.

3 - A estrutura do Sistema consta do anexo II ao presente decreto-lei, que dele faz parte integrante, podendo ser alterada por portaria do Ministro da Saúde.

#### Artigo 167.º

#### **Objectivos**

- 1 - Ao Sistema incumbe, nomeadamente:

- a) Recolher, avaliar e divulgar toda a informação útil sobre as suspeitas de reacções adversas dos medicamentos;
- b) Recolher e avaliar a informação transmitida em aplicação do disposto no n.º 3 do artigo 28.º;
- c) Identificar, o mais precocemente possível, as reacções adversas que ocorram em consequência da utilização dos medicamentos;
- d) Examinar e analisar, mediante o processamento da informação e dos dados recolhidos, a possível existência de uma relação de causalidade entre a utilização de medicamentos e a ocorrência de reacções adversas;
- e) Estabelecer os métodos mais adequados de obtenção de dados sobre as reacções adversas;
- f) Avaliar sistematicamente o perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente através da análise da relação entre o risco e o benefício dos fármacos e de outros aspectos relevantes, tendo em vista a necessidade de adopção de medidas de segurança;
- g) Participar na elaboração das normas técnico-científicas de utilização de medicamentos e desencadear acções para reduzir os seus riscos;
- h) Coligir e analisar dados sobre o consumo de medicamentos, tendo em vista a identificação de situações de utilização inadequada ou abusiva, com possível impacto na avaliação dos respectivos riscos e benefícios.

2 - O Sistema tem ainda por função recolher, avaliar e divulgar a informação sobre as suspeitas de reacções adversas que lhe são dadas a conhecer, nos termos previstos no regime jurídico dos ensaios clínicos realizados com medicamentos em seres humanos, bem como as relativas aos medicamentos objecto de autorização de utilização especial ou excepcional.

#### Artigo 168.º

##### **Estrutura do sistema**

1 - A estrutura do Sistema assegura a integração dos serviços competentes, de modo a garantir a prossecução dos objectivos previstos no artigo anterior e a plena participação neste das unidades e estabelecimentos, públicos ou privados, de prestação de cuidados de saúde.

2 - O INFARMED coordena o Sistema, nos termos previstos no anexo II, adoptando as normas e orientações técnicas a que deve obedecer a actividade de farmacovigilância.

#### Artigo 169.º

##### **Profissionais de saúde**

1 - Os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, comunicam, tão rápido quanto possível, às entidades referidas no anexo II ou ao serviço do INFARMED responsável pela farmacovigilância, quando aquelas não existam, as reacções adversas e suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

2 - Podem ainda ser notificadas outras informações que sejam consideradas relevantes para a utilização do medicamento.

## Artigo 170.º

**Obrigações do titular de autorização de introdução no mercado**

1 - O titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento fica obrigado a dispor, em relação ao território nacional, de uma pessoa com qualificações apropriadas em matéria de farmacovigilância e que, de forma permanente e contínua, assuma as responsabilidades previstas no artigo seguinte.

2 - O titular da autorização de introdução no mercado fica ainda obrigado a:

- a) Manter registos pormenorizados de todas as suspeitas de reacções adversas ocorridas em Portugal, em qualquer outro Estado membro ou em Estados terceiros;
- b) Registrar e notificar imediatamente ao INFARMED todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridas em Portugal e que lhe sejam comunicadas por profissionais de saúde ou de que deva ter conhecimento, por qualquer outra via;
- c) Assegurar a notificação à Agência e ao INFARMED de todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas, bem como todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento, que ocorram num Estado terceiro e lhe sejam transmitidas por um profissional de saúde ou cheguem ao seu conhecimento por qualquer outra via;
- d) Fornecer ao INFARMED toda a informação complementar relativa à evolução dos casos notificados;
- e) Transmitir às autoridades competentes quaisquer outros dados relevantes para a avaliação benefício-risco, nomeadamente dados adequados sobre estudos de segurança pós-autorização.

3 - Sem prejuízo do disposto nos números anteriores, o titular da autorização de introdução no mercado assegura ainda a notificação ao INFARMED de todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridas no território de um Estado membro, quando o Instituto actue na qualidade de Estado membro de referência, no que toca aos medicamentos:

- a) De alta tecnologia, nomeadamente os resultantes de biotecnologia;
- b) Que tenham sido objecto do procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado;
- c) Que sejam remetidos à apreciação do CHMP por a concessão da autorização de introdução no mercado ou a manutenção da respectiva vigência, nos precisos termos em que foi concedida, poder constituir um risco para a saúde pública.

4 - Nos casos previstos no número anterior, o INFARMED é responsável pela análise e acompanhamento das referidas reacções adversas.

5 - O titular de uma autorização de introdução no mercado notifica previamente ao INFARMED toda e qualquer informação que pretenda transmitir ao público em geral, directamente ou através do responsável pela farmacovigilância, sobre questões de farmacovigilância.

6 - As informações transmitidas ao abrigo do número anterior são apresentadas de forma objectiva e não enganosa.

#### Artigo 171.º

##### **Notificações**

1 - As notificações previstas no presente capítulo são efectuadas sob a forma de relatório por via electrónica, no prazo mais curto possível, o qual não pode exceder quinze dias após a recepção da informação.

2 - As notificações previstas nas alíneas b) e c) do n.º 2 do artigo anterior realizam-se em conformidade com as directrizes adoptadas nos termos do disposto na alínea c) do n.º 1 do artigo 202.º.

3 - É ainda aplicável o disposto no artigo 174.º

#### Artigo 172.º

##### **Obrigações do responsável pela farmacovigilância**

1 - O responsável pela farmacovigilância referido no n.º 1 do artigo 170.º fica obrigado a:

- a) Criar e gerir um sistema de farmacovigilância que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas a qualquer pessoa que se encontre ao seu serviço, incluindo os delegados de informação médica da empresa, seja recolhida, avaliada e coligida de modo a estar disponível em, pelo menos, um lugar determinado;
- b) Preparar e submeter ao INFARMED e demais autoridades competentes os relatórios previstos no presente decreto-lei;
- c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido de prestação de informações, formulado pelo INFARMED ou outra autoridade competente, relativo a informações que estas considerem necessárias para a avaliação benefício-risco de um medicamento;
- d) Implementar ou acompanhar a implementação das medidas de segurança adoptadas ao abrigo do presente decreto-lei;
- e) Assegurar que a informação divulgada aos profissionais de saúde ou a qualquer outra pessoa não contém qualquer elemento publicitário ou, por qualquer forma, estranho à farmacovigilância.

2 - Para efeitos do disposto na alínea c) do número anterior, consideram-se necessários, designadamente:

- a) As informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição do medicamento em questão;
- b) Os dados relativos aos estudos de segurança pós-autorização;
- c) As informações completas relativas à revisão da literatura técnica e científica nacional e internacional.

3 - O titular da autorização de introdução no mercado responde solidariamente com o responsável pela farmacovigilância, pelo cumprimento das obrigações emergentes para este do presente decreto-lei.

## Artigo 173.º

**Relatórios periódicos de segurança**

1 - O titular da autorização de introdução no mercado fica obrigado a apresentar ao INFARMED relatórios periódicos de segurança, os quais devem conter as reacções adversas ocorridas e ainda uma avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento.

2 - Salvo o disposto no número seguinte, os relatórios periódicos de segurança, devidamente actualizados, são notificados:

- a) Imediatamente, após solicitação;
- b) Semestralmente, desde a concessão da autorização de introdução no mercado até ao termo do período de dois anos após a primeira colocação no mercado;
- c) Anualmente, nos dois anos seguintes ao termo do prazo fixado na alínea anterior;
- d) Trienalmente, a partir do termo do prazo referido na alínea anterior;
- e) Aquando da renovação da autorização de introdução no mercado.

3 - O INFARMED pode determinar, na decisão de autorização de introdução no mercado ou em decisão posterior, por sua iniciativa ou, no que toca a prazos, a pedido do titular da autorização, regras específicas relativas à notificação dos relatórios periódicos de segurança.

4 - Aos pedidos apresentados ao abrigo do número anterior aplica-se o disposto nos artigos 31.º e seguintes.

## Artigo 174.º

**Rede Europeia**

1 - O INFARMED, em cooperação com outros Estados membros e com a Comissão Europeia, colabora com a Agência na criação de uma rede informática destinada a facilitar o intercâmbio de dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário, permitindo a partilha simultânea da informação obtida pelas autoridades competentes.

2 - Através do recurso à rede prevista no n.º 1, o INFARMED assegura que as notificações de suspeitas de reacções adversas graves são prontamente comunicadas aos outros Estados membros, à Agência e ao titular da autorização de introdução no mercado, num prazo não superior a quinze dias após a data da respectiva notificação.

3 - Os requisitos técnicos para a transmissão electrónica de dados de farmacovigilância, nomeadamente no que se refere à recolha, verificação e apresentação das comunicações de reacções adversas, obedecerão aos formatos internacionalmente aprovados, no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização, e à terminologia médica internacionalmente aprovada.

4 - O INFARMED dispõe do direito de consulta permanente da base de dados europeia, a qual deve estar igualmente à disposição do público.

Artigo 175.º  
**Medidas restritivas**

1 - A suspensão, revogação ou alteração de uma autorização concedida ao abrigo do presente decreto-lei por razões de farmacovigilância obedece ao previsto na subsecção II da secção I do capítulo II, com as alterações previstas nos números seguintes ou no anexo II.

2 - As medidas referidas no número anterior são previamente comunicadas à Agência, aos restantes Estados membros e ao titular da autorização.

3 - O disposto no número anterior não prejudica a possibilidade de o INFARMED, nos termos da lei, adoptar uma decisão urgente e imediata de suspensão de uma autorização ou quaisquer outras medidas de segurança, a título provisório ou definitivo, que se revelem necessárias e proporcionadas à defesa da saúde pública ou da saúde ou segurança dos doentes ou de terceiros, por sua iniciativa ou a solicitação da Comissão Europeia.

4 - A decisão referida no número anterior é imediatamente notificada, o mais tardar no primeiro dia útil seguinte à sua adopção, à Agência, à Comissão Europeia e aos restantes Estados membros, bem como ao titular da autorização.

CAPÍTULO XI

**Inspeção, infracções e sanções**

SECÇÃO I

**Inspeção**

Artigo 176.º  
**Poderes de inspeção**

1 - Compete ao INFARMED, através dos seus trabalhadores, funcionários ou agentes, que dispõem dos poderes necessários para o efeito, realizar as inspecções necessárias para zelar pelo cumprimento das disposições deste decreto-lei e demais legislação complementar, nomeadamente:

- a) Proceder a inspecções nas instalações, estabelecimentos ou locais de fabrico, de distribuição por grosso, de fornecimento e venda ao público e de administração de medicamentos, bem como de laboratórios encarregados de efectuar controlos ou de realizar certas fases de fabrico, por força de contrato celebrado com o titular da autorização de fabrico, bem como quaisquer outras instalações, estabelecimentos ou equipamentos por si autorizados ou que sejam efectivamente utilizados para os fins previstos no presente decreto-lei;
- b) Proceder a inspecções não anunciadas junto dos fabricantes de substâncias activas utilizadas como matérias-primas no fabrico dos medicamentos ou das instalações de titular de autorização de introdução no mercado, sempre que existam motivos para suspeitar do incumprimento dos princípios e boas práticas de fabrico;
- c) Inspeccionar as instalações dos titulares de autorizações concedidas ao abrigo do presente decreto-lei ou de qualquer empresa ou pessoa encarregada pelo

titular de autorização, da realização das actividades previstas na lei no domínio da farmacovigilância;

- d) Inspeccionar os estabelecimentos, instalações e equipamentos de titulares de autorizações de distribuição por grosso por si concedidas ou estabelecidos em Portugal, a pedido das autoridades competentes de outro Estado membro ou da Comissão Europeia;
- e) Colher amostras de quaisquer componentes para a realização de ensaios em laboratório abrangido pelo n.º 1 do artigo 17.º, com vista ao controlo da qualidade;
- f) Proceder ao exame de todos os documentos relacionados com o objecto da inspecção;
- g) Inutilizar os medicamentos colocados à venda sem autorização, a expensas do inspeccionado;
- h) Verificar o cumprimento do disposto na alínea a) do n.º 1 do artigo 62.º;
- i) Verificar os registos, relatórios e demais documentação que deva ser elaborada ou conservada por entidades abrangidas pelo presente decreto-lei;
- j) Verificar a independência e o funcionamento das actividades de farmacovigilância, das redes de comunicação e do mercado;
- l) Elaborar auto de notícia sempre que verifique a existência de factos susceptíveis de constituir uma violação das disposições constantes do presente decreto-lei.

2 - As inspecções efectuam-se igualmente no estabelecimento designado ao abrigo do disposto no n.º 3 do artigo 62.º

3 - As inspecções previstas na alínea b) do n.º 1 podem igualmente ser efectuadas a pedido de outro Estado membro, da Comissão Europeia, da Agência ou do próprio fabricante.

4 - Salvo disposição em contrário adoptada entre a Comunidade e as respectivas autoridades nacionais, o INFARMED pode solicitar, directamente ou através da Comissão Europeia ou da Agência, que um fabricante num país terceiro se submeta a uma inspecção.

5 - Nas inspecções aos fabricantes, que devem ser realizadas de forma reiterada ou sistemática, o INFARMED tem em conta os procedimentos comunitários relativos às inspecções e à troca de informações publicados pela Comissão Europeia.

6 - As amostras podem ser colhidas em qualquer fase da produção ou comercialização, designadamente no transporte, armazenamento, aquisição e exposição para dispensa.

#### Artigo 177.º

#### **Relatórios, autos e certificados**

1 - Os inspectores elaboram e apresentam, até sessenta dias após o termo da inspecção, relatório circunstanciado sobre a observância das boas práticas de fabrico, das normas sobre farmacovigilância e do cumprimento das restantes normas legais, cujo conteúdo é comunicado às entidades inspeccionadas e, mediante pedido fundamentado, à autoridade competente de outro Estado membro.

2 - Até ao termo do prazo de noventa dias contados da realização da inspecção, o INFARMED emite a favor do fabricante um certificado de boas práticas de fabrico, sempre que da inspecção se concluir que o fabricante respeita a lei e demais directrizes no que toca às boas práticas de fabrico.

3 - Sempre que a inspecção seja realizada no âmbito de um procedimento de acordo com as monografias da Farmacopeia Europeia, é emitido um certificado.

4 - O INFARMED assegura a inserção na base de dados comunitária dos certificados de boas práticas de fabrico e das infracções por si detectadas numa inspecção relativamente às boas práticas de fabrico.

5 - Os autos de notícia de infracções detectadas no âmbito de inspecções ou, por qualquer outro motivo, levantados nos termos do presente decreto-lei, fazem fé em juízo.

6 - O INFARMED reconhece as conclusões resultantes de relatórios apresentados por autoridades competentes de outros Estados membros, a não ser que razões de saúde pública a isso se oponham, caso em que informará a Comissão Europeia e a Agência e, caso a divergência persista, a Comissão Europeia pode solicitar a realização de nova inspecção pelo mesmo inspector, que pode ser acompanhado por dois inspectores de Estados membros que não sejam parte no diferendo.

#### Artigo 178.º

#### **Recolha de medicamentos**

1 - Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei ou em legislação especial, o INFARMED define, eventualmente em cooperação com outras entidades, os princípios gerais a que devem obedecer os sistemas de retirada, recolha ou eliminação de medicamentos, acondicionamentos ou resíduos de medicamentos que, por qualquer razão, devam ser retirados do mercado.

2 - Os titulares de autorização de introdução no mercado, de autorização de importação paralela ou de outras autorizações equivalentes são responsáveis pela retirada, recolha e eliminação dos medicamentos e acondicionamentos que, por qualquer razão, devam ser retirados do mercado, sem prejuízo da possibilidade da retirada ser desencadeada, no caso de medicamentos cujo prazo de validade haja expirado, pelo distribuidor, pela farmácia ou por outras pessoas singulares ou colectivas legalmente detentoras de medicamentos para fornecimento, a qualquer título, ao público.

3 - Os medicamentos recolhidos são creditados aos distribuidores, às farmácias, aos locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica e às unidades de prestação de cuidados de saúde, assumindo os titulares de autorizações referidas no número anterior as correspondentes responsabilidades financeiras, salvo dolo ou negligência grosseira.

## SECÇÃO II

**Suspensão, revogação ou alteração e outras consequências da desconformidade com a autorização ou registo**

## Artigo 179.º

**Suspensão, revogação ou alteração**

1 - O INFARMED pode decidir a suspensão, por prazo fixado na decisão, a revogação ou a alteração dos termos de uma autorização ou registo concedido ao abrigo do presente decreto-lei, a retirada de um medicamento do mercado ou a proibição da sua dispensa sempre que o mesmo seja desconforme com as normas legais e regulamentares aplicáveis ou com as condições da respectiva autorização, designadamente quando se verifique:

- a) Qualquer das circunstâncias previstas nas alíneas b) a g) do n.º 1 do artigo 25.º;
- b) Que não foram efectuados os controlos sobre o produto acabado ou sobre os componentes e produtos intermédios de fabrico;
- c) O desrespeito pela obrigação prevista na alínea b) do n.º 1 do artigo 29.º;
- d) O incumprimento do dever de requerer alterações, nos casos e termos previstos no presente decreto-lei ou na legislação comunitária aplicável;
- e) A existência de alterações em desconformidade com o disposto nas normas constantes dos artigos 31.º a 39.º;
- f) O incumprimento do disposto nos artigos 62.º a 72.º, bem como nas demais disposições relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos ou de medicamentos experimentais.

2 - As autorizações ou os registos podem ainda ser revogados pelo INFARMED a pedido dos respectivos titulares.

3 - A decisão de suspensão é notificada ao titular da autorização, acompanhada dos respectivos fundamentos e da indicação de um prazo para o suprimento das deficiências que lhe deram origem.

4 - O incumprimento do disposto na parte final do número anterior, no termo do prazo fixado na decisão, determina a revogação da respectiva autorização.

5 - A revogação, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada ao titular da autorização e divulgada junto do público, pelos meios mais adequados.

6 - A suspensão ou revogação de uma autorização relativa a um medicamento implicam sempre a retirada do medicamento do mercado, no prazo fixado na respectiva decisão ou em regulamento do INFARMED.

## Artigo 180.º

**Dever de Comunicação**

1 - O INFARMED deve comunicar à Agência, ao CHMP, às autoridades competentes dos restantes Estados membros e, no caso previsto no n.º 4 do artigo 190.º, à Organização Mundial de Saúde, a decisão de suspensão ou revogação da autorização concedida ao abrigo do presente decreto-lei.

2 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, o INFARMED ou o titular da autorização podem decidir submeter ao CHMP a decisão de suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado do medicamento, nos casos específicos em que o interesse comunitário se mostre especialmente relevante e nos casos previstos nos artigos 45.º e 52.º

### SECÇÃO III

#### **Responsabilidade contra-ordenacional**

##### Artigo 181.º

##### **Infracções e coimas**

1 - Sem prejuízo da responsabilidade criminal, disciplinar, civil e das sanções ou medidas administrativas a cuja aplicação houver lugar, as infracções às normas previstas no presente decreto-lei cuja observância seja assegurada pelo INFARMED constituem contra-ordenações puníveis nos termos do disposto na presente secção.

2 - Constitui contra-ordenação, punível com coima de (euro) 2000 a (euro) 3740,98 ou até (euro) 44891,81, consoante o agente seja pessoa singular ou pessoa colectiva:

- a) O fabrico, introdução no mercado, comercialização, distribuição, importação, exportação, importação paralela, dispensa, fornecimento ou venda ao público, ou administração de medicamentos ou medicamentos experimentais sem as autorizações exigidas;
- b) O fabrico, introdução no mercado, comercialização, distribuição, importação, exportação, importação paralela, dispensa, fornecimento ou venda ao público, ou administração de medicamentos ou medicamentos experimentais autorizados, em desconformidade com os termos das respectivas autorizações;
- c) O fabrico, introdução no mercado, comercialização, distribuição, importação, exportação, importação paralela, dispensa, fornecimento ou venda ao público, ou administração de medicamentos ou medicamentos experimentais cuja autorização haja sido revogada ou suspensa ou cuja retirada do mercado haja sido ordenada pela autoridade competente ou comunicada pelo fabricante ou pelo promotor;
- d) O incumprimento do disposto no n.º 1 do artigo 59.º, à excepção da alínea g), nos artigos 60.º e 62.º, nos n.ºs 1 a 5 do artigo 63.º, nos n.ºs 2 a 4 do artigo 64.º e nos artigos 65.º a 72.º do presente decreto-lei relativos ao fabrico de matérias-primas e de medicamentos e de medicamentos experimentais;
- e) O fabrico ou distribuição por grosso de medicamentos ou medicamentos experimentais sem dispor de direcção técnica;
- f) O fabrico de medicamentos e medicamentos experimentais sem dispor de pessoa responsável pelo sistema de controlo da qualidade farmacêutica;
- g) O incumprimento do disposto nos artigos 31.º, 32.º, 37.º e no n.º 1 do artigo 39.º do presente decreto-lei;
- h) O fabrico ou comercialização de medicamentos homeopáticos ou de medicamentos tradicionais à base de plantas sujeitos a registo sem precedência ou em desconformidade com o registo efectuado;

- i) A violação do disposto nos artigos 6.º, 9.º, nas alíneas a) a m) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 29.º, nos n.ºs 1 a 4 do artigo 78.º, nos artigos 85.º e 94.º, nos n.ºs 1 e 3 a 5 do artigo 100.º e no artigo 170.º;
- j) A violação do disposto no presente decreto-lei sobre rotulagem e folheto informativo;
- l) O incumprimento do disposto no n.º 3 do artigo 150.º, nos n.ºs 1, 2, 4 e 5 do artigo 152.º, nos n.ºs 4, 5 e 6 do artigo 153.º, nos n.ºs 1, 2 e 4 do artigo 158.º, nos artigos 159.º a 161.º e nos artigos 172.º e 173.º do presente decreto-lei;
- m) O incumprimento do disposto no presente decreto-lei relativamente ao exercício dos poderes de inspecção do INFARMED;
- n) A violação do disposto no presente decreto-lei em matéria de recolha, tratamento, conteúdo, divulgação e conservação de informação publicitária, sem prejuízo do disposto na alínea h) do n.º 3;
- o) A transmissão ao público ou aos profissionais de saúde de informações em matéria de farmacovigilância de forma não objectiva ou enganosa.

3 - Constitui contra-ordenação punível com coima de € 1000 a € 3740,98 ou até € 35000, consoante o agente seja pessoa singular ou colectiva:

- a) A violação, pelo director técnico ou, caso seja diferente, pela pessoa responsável pelo sistema de controlo da qualidade farmacêutica ou ainda pelo responsável pela farmacovigilância, dos deveres resultantes do presente decreto-lei;
- b) A violação do dever de assegurar, de forma efectiva, a direcção técnica, nos casos em que a mesma é exigida pelo presente decreto-lei;
- c) A violação do disposto no presente decreto-lei sobre investigação e informação de reclamações, bem como de recolha de medicamentos ou de medicamentos experimentais e de respectivos resíduos e acondicionamentos;
- d) A omissão do registo das transacções de medicamentos realizadas ou o registo em desconformidade com o disposto no presente decreto-lei;
- e) A distribuição por grosso de medicamentos a entidades que não estejam legalmente habilitadas a adquiri-los;
- f) A dispensa ou venda ao público ou a administração de medicamentos por estabelecimentos de distribuição por grosso ou por outras pessoas a tal não autorizadas;
- g) A transmissão ao público de informações em questões de farmacovigilância sem prévia notificação das mesmas ao INFARMED;
- h) O acesso não autorizado pelos delegados de informação médica aos estabelecimentos e serviços do Serviço Nacional de Saúde;
- i) O fornecimento de amostras gratuitas de medicamentos fora dos casos permitidos pelo presente decreto-lei.

5 - A negligência e a tentativa são puníveis, sendo os montantes mínimos e máximos da coima reduzidos a metade dos valores fixados nos números anteriores.

6 - O disposto no presente artigo é aplicado sem prejuízo do disposto no n.º 3 do artigo 84.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho,

de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos.

#### Artigo 182.º

##### **Regras especiais sobre publicidade**

1 - São punidos como autores ou co-autores das contra-ordenações previstas no presente decreto-lei para a violação dos deveres previstos no capítulo IX o anunciante, a agência de publicidade ou qualquer outra entidade que exerça a actividade publicitária, o titular do suporte publicitário ou o respectivo concessionário.

2 - A decisão que decreta a aplicação de uma coima por violação dos deveres prescritos no capítulo IX pode determinar a publicitação, em meios de comunicação social e a expensas do arguido, dos elementos essenciais da condenação, bem como a suspensão, por período que não pode exceder dois anos, da publicidade do medicamento.

3 - A abertura de processo contra-ordenacional por violação dos deveres prescritos no capítulo IX e que diga respeito a um medicamento participado não prejudica a instauração, com base nos mesmos factos, de procedimento tendente à exclusão da participação do Estado no preço do referido medicamento, nos termos do n.º 5 do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho, na última redacção que lhe foi conferida pelo Decreto-Lei n.º 129/2005, de 11 de Agosto.

4 - A violação das regras adoptadas em execução do disposto no n.º 5 do artigo 157.º pode determinar ainda a interdição do acesso dos delegados de informação médica e dos titulares de autorização de introdução no mercado por conta de quem actuem, aos estabelecimentos e serviços que integram o SNS.

#### Artigo 183.º

##### **Processo de contra-ordenação**

1 - Aos processos de contra-ordenações previstas neste decreto-lei aplica-se subsidiariamente o disposto no regime geral das contra-ordenações, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 433/82, de 27 de Outubro, com a redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 356/89, de 17 de Outubro, pelo Decreto-Lei n.º 244/95, de 14 de Setembro, e pela Lei n.º 109/2001, de 24 de Dezembro.

2 - A instrução dos procedimentos de contra-ordenação cabe ao INFARMED, sem prejuízo da intervenção, no domínio das respectivas atribuições, de outras entidades públicas.

3 - A aplicação das coimas previstas no presente decreto-lei compete ao presidente do órgão máximo do INFARMED.

#### Artigo 184.º

##### **Produto das coimas**

O produto das coimas aplicadas ao abrigo do disposto no presente capítulo constitui receita própria do INFARMED e do Estado, na proporção de 40% e 60%, respectivamente.

Artigo 185.º  
**Responsabilidade**

1 - Pela prática das contra-ordenações previstas neste decreto-lei podem ser responsabilizadas pessoas singulares, pessoas colectivas, independentemente da regularidade da sua constituição, sociedades e associações sem personalidade jurídica.

2 - As pessoas colectivas ou equiparadas, nos termos do disposto no número anterior, são responsáveis pelas contra-ordenações previstas no presente decreto-lei quando os factos tiverem sido praticados pelos seus órgãos no exercício das suas funções.

3 - Os titulares do órgão de administração das pessoas colectivas e entidades equiparadas incorrem na sanção prevista para a pessoa colectiva ou entidade equiparada, especialmente atenuada, quando, conhecendo ou devendo conhecer a prática da infracção, não adoptem as medidas adequadas para lhe pôr termo imediatamente, a não ser que sanção mais grave lhes caiba por força de outra disposição legal.

CAPÍTULO XII

**Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento**

SECÇÃO I

**Direitos, Obrigações e Competências**

Artigo 186.º  
**Autoridade competente**

1 - O INFARMED é designado como autoridade competente, para efeito de exercício dos direitos, das obrigações e das competências que a ordem jurídica comunitária confere às autoridades competentes dos Estados membros, nos termos previstos na lei e nas normas comunitárias aplicáveis.

2 - No âmbito dos seus poderes de supervisão, incumbe ao INFARMED fiscalizar o cumprimento do disposto no presente decreto-lei.

3 - Os poderes atribuídos pelo presente decreto-lei ao INFARMED são exercidos, salvo disposição expressa em contrário, pelo respectivo órgão máximo, o qual pode delegar os poderes no presidente, nos demais membros desse órgão ou nos responsáveis pelos serviços, com faculdade de subdelegação.

4 - A eficácia em relação a terceiros da delegação prevista no número anterior depende de publicação na página electrónica do INFARMED.

Artigo 187.º  
**Aconselhamento científico**

O INFARMED pode assegurar, nos termos por si definidos, o aconselhamento científico de requerentes ou titulares de autorizações ou registos, designadamente quanto à admissibilidade e conteúdo de requerimentos e pedidos ou às condições técnico-científicas de concessão, alteração, suspensão ou revogação de uma autorização ou registo a conceder ou concedidos ao abrigo do disposto no presente decreto-lei.

## Artigo 188.º

**Dever de Confidencialidade**

1 - Os trabalhadores, funcionários ou agentes do INFARMED, bem como qualquer pessoa que, por ocasião do exercício das suas funções, tome conhecimento de elementos apresentados a este Instituto, à Comissão Europeia, à Agência ou à autoridade competente de outro Estado membro, estão sujeitos ao dever de sigilo.

2 - São confidenciais os elementos apresentados ao INFARMED ou a este transmitidos pela Agência ou pela autoridade competente de outro Estado membro, sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei.

3 - A consulta de processos e a passagem de certidões rege-se pelo disposto nos artigos 61.º a 63.º do Código do Procedimento Administrativo, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 442/91, de 15 de Novembro, na redacção resultante do Decreto-Lei n.º 6/96, de 31 de Janeiro, no que respeita à informação procedimental, e, nos restantes casos, pelo disposto nos artigos 12.º e seguintes da Lei n.º 65/93, de 26 de Agosto, na redacção resultante da Lei n.º 8/95, de 29 de Março, e da Lei n.º 94/99 de 16 de Julho.

4 - Em caso de dúvida, compete ao presidente do órgão máximo do INFARMED determinar, por despacho, se certo elemento ou documento é classificado ou é susceptível de revelar um segredo comercial, industrial ou profissional ou um segredo relativo a um direito de propriedade literária, artística ou científica.

5 - O INFARMED pode estabelecer regras relativas à identificação, pelos requerentes ou apresentantes de quaisquer documentos ou informações, dos elementos em relação aos quais estes considerem dever ser garantida a confidencialidade, bem como relativamente à apresentação de versões não confidenciais dos mesmos documentos.

## Artigo 189.º

**Independência**

1 - Os trabalhadores, funcionários, agentes, peritos e demais colaboradores do INFARMED devem, no início das suas funções em áreas abrangidas pelo disposto no presente decreto-lei, declarar a inexistência de qualquer conflito de interesses.

2 - Se sobrevier conflito de interesses, deve o mesmo ser, de imediato, declarado ao presidente do órgão máximo do INFARMED, o qual submete o assunto a apreciação do mesmo órgão.

3 - Caso o órgão máximo do INFARMED conclua pela existência de um conflito de interesses, o trabalhador, funcionário, agente, perito ou colaborador tem de, no prazo fixado pelo presidente do respectivo órgão máximo, promover a cessação da situação geradora de conflito de interesses.

4 - Sempre que qualquer membro de comissões técnicas especializadas ou de qualquer outro organismo consultivo ou técnico do INFARMED considerar que existe conflito de interesses, em relação a uma matéria sobre a qual se deva pronunciar, deve declará-lo em acta e abster-se de qualquer participação nos trabalhos com elas relacionados.

5 - Para efeitos do disposto nos números anteriores, considera-se existir um conflito de interesses sempre que se verifique qualquer causa qualificada como tal pelo Decreto-Lei n.º 413/93, de 23 de Dezembro, que reforça as garantias de isenção da Administração Pública.

6 - As declarações relativas a conflitos de interesse são publicadas na página electrónica do INFARMED.

#### Artigo 190.º

##### **Colaboração com outras instâncias**

1 - O INFARMED colabora, na medida das suas atribuições, com a Comissão Europeia, com a Agência, o CHMP e os demais comités científicos, com o grupo de coordenação e com as autoridades competentes de outros Estados membros, designadamente no âmbito da rede europeia de Autoridades do Medicamento da União Europeia, no exercício das actividades regulamentares, de autorização, de consulta e de fiscalização.

2 - Para a realização dos objectivos previstos no presente decreto-lei e salvo disposição em contrário, o INFARMED designa os representantes portugueses junto do grupo de coordenação e dos demais órgãos consultivos e científicos previstos na legislação europeia aplicável no domínio dos medicamentos de uso humano.

3 - O INFARMED envia anualmente ao grupo de coordenação uma proposta de lista dos medicamentos relativamente aos quais devem ser elaborados resumos das características do medicamento harmonizados, podendo, por acordo com a Agência, submeter esses medicamentos ao CHMP.

4 - Sempre que seja determinada a suspensão, revogação ou retirada do mercado de um medicamento, por razões que possam ter efeitos sobre a saúde pública de países terceiros, o INFARMED transmite informação adequada sobre as acções empreendidas à Organização Mundial de Saúde, com cópia para a Agência.

#### Artigo 191.º

##### **Comissão de Avaliação de Medicamentos**

1 - A Comissão de Avaliação de Medicamentos é um órgão consultivo do INFARMED, a quem compete emitir parecer sobre questões relacionadas com medicamentos, designadamente sobre avaliação de medicamentos no quadro nacional ou comunitário e sobre farmacovigilância, sempre que solicitada pelo órgão máximo do INFARMED.

2 - As disposições relativas à composição, ao estatuto, à organização e ao funcionamento da Comissão de Avaliação de Medicamentos são fixadas por portaria do Ministro da Saúde.

#### Artigo 192.º

##### **Tratamento de dados relativos aos medicamentos e de dados pessoais**

1 - O INFARMED pode estabelecer, por si ou em colaboração com as instâncias internacionais competentes, designadamente a Agência, a Comissão Europeia e a Organização Mundial de Saúde, sistemas de informação que permitam a recolha e o acesso à informação relativa aos medicamentos, que se mostre indispensável ao cabal desempenho das suas atribuições.

2 - No estrito respeito pelas condições estabelecidas na Lei de Protecção de Dados Pessoais, aprovada pela Lei n.º 67/98, de 26 de Outubro, o INFARMED pode proceder à recolha, tratamento e interconexão de dados pessoais, desde que se mostrem indispensáveis ao exercício das suas atribuições.

3 - O acesso de autoridades competentes de outros Estados membros, da Agência, da Comissão Europeia ou de quaisquer outras entidades, públicas ou privadas, aos dados pessoais previstos no número anterior depende de prévia autorização da Comissão Nacional de Protecção de Dados, concedida, nos termos da alínea d) do n.º 1 do artigo 28.º da Lei de Protecção de Dados Pessoais, sob proposta do INFARMED.

### Artigo 193.º

#### Taxas

1 - Sem prejuízo de outras receitas resultantes de legislação especial, o custo dos actos relativos aos procedimentos previstos neste decreto-lei e dos exames laboratoriais constitui encargo dos requerentes.

2 - Em contrapartida dos actos praticados pelo INFARMED, bem como dos serviços por este prestados, são devidas taxas, que constituem receita própria do Instituto.

3 - As taxas a que se refere o número anterior constituem condição do prosseguimento dos pedidos a que respeitam e são devidas:

- a) Pelos destinatários de quaisquer actos ou factos praticados pelo INFARMED previstos na lei ou em regulamento, incluindo, nomeadamente, os actos de registo, autorização, dispensa, aprovação, reconhecimento, declaração, recepção de comunicações, emissão de cópia ou de certidão;
- b) Pelas entidades cuja actividade esteja sujeita a autorização ou registo perante o INFARMED, em contrapartida dos serviços de manutenção de registos e seus averbamentos;
- c) Pelas entidades sujeitas a fiscalização do INFARMED, em contrapartida dos serviços de fiscalização, incluindo, nomeadamente, as que incidem sobre os titulares de autorizações de introdução no mercado ou de importação paralela, fabricantes, importadores, exportadores, farmácias ou distribuidores de medicamentos;
- d) Por quem exerça actividades especializadas no domínio da publicidade de medicamentos, para manutenção de um serviço de supervisão e fiscalização dessa informação;
- e) Por quaisquer outras pessoas ou entidades, em contrapartida de quaisquer outros actos praticados ou serviços prestados pelo INFARMED e de que aquelas sejam destinatárias.

4 - As taxas a que se refere o número anterior são fixadas, liquidadas e cobradas nos termos definidos por portaria do Ministro da Saúde, ouvido o INFARMED, a qual, no respeito pelo presente decreto-lei, define a incidência objectiva, o montante, a periodicidade e, quando for caso disso, as isenções, totais ou parciais, de cada taxa, bem como os respectivos modos e prazos de liquidação e cobrança.

5 - A cobrança coerciva das dívidas provenientes da falta de pagamento das taxas faz-se através de processo de execução fiscal, servindo de título executivo a certidão passada para o efeito pelo INFARMED.

## Artigo 194.º

**Isenção de formalidades**

1 - A aquisição ou importação pelo INFARMED, para prossecução das suas atribuições, de substâncias activas, controladas ou não, reagentes químicos, citostáticos, produtos com actividade radiofarmacêutica ou outros destinados a uso em ensaios laboratoriais estão sujeitas a registo pelo próprio Instituto.

2 - As operações referidas no número anterior estão isentas de quaisquer formalidades administrativas, sem prejuízo do cumprimento da legislação em vigor em matéria de aquisições de bens e serviços e de formalidades aduaneiras.

## Artigo 195.º

**Notificações**

Salvo disposição em contrário, as notificações previstas no presente decreto-lei são feitas por carta registada com aviso de recepção ou, nos casos determinados por regulamento do INFARMED, electronicamente ou por telecópia.

## Artigo 196.º

**Prazos**

1 - Salvo disposição em contrário, todos os prazos previstos no presente decreto-lei são fixados em dias consecutivos, obedecendo o seu cômputo ao disposto no artigo 279.º do Código Civil.

2 - Em relação aos procedimentos de autorização previstos no presente decreto-lei, os prazos para o INFARMED se pronunciar ou decidir suspendem-se sempre que ao requerente sejam solicitados elementos ou esclarecimentos adicionais, até à data da recepção dos elementos ou esclarecimentos requeridos.

## Artigo 197.º

**Arquivo**

1 - O titular de uma autorização ou registo concedido ao abrigo do presente decreto-lei pode ser designado depositário do processo ou parte do processo relativo à autorização ou registo, nos casos e termos definidos por regulamento do INFARMED.

2 - Até à regulamentação do número anterior, é aplicável o disposto na Portaria n.º 683/97, de 12 de Agosto.

## Artigo 198.º

**Publicitação**

1 - Independentemente da publicidade a que por lei estejam sujeitos e, nomeadamente, sem prejuízo do disposto no artigo 188.º, os actos com eficácia externa adoptados pelo INFARMED em execução do presente decreto-lei devem ser publicitados na página electrónica do Instituto.

2 - A actualização anual da lista dos medicamentos sujeitos a receita médica e a lista dos medicamentos não sujeitos a receita médica, com referência a eventuais subcategorias, é publicada pelo INFARMED, designadamente na sua página electrónica, e transmitida à Comissão Europeia e às autoridades competentes dos restantes Estados membros.

3 - O INFARMED publicita regularmente, designadamente na sua página electrónica, a identidade dos fabricantes de matérias-primas medicamentosas, de fabricantes de medicamentos, das empresas que exercem a actividade de distribuição por grosso, das farmácias, das entidades autorizadas à aquisição directa de medicamentos e dos estabelecimentos autorizados à venda de medicamentos não sujeitos a receita médica, com indicação de quaisquer especificidades.

4 - As entidades habilitadas a comercializar medicamentos ou a dispensar medicamentos ao público devem manter, durante cinco anos, as facturas relativas a medicamentos por si adquiridos, contendo os elementos referidos no n.º 4 do artigo 100.º, comunicando-as em termos a definir por regulamento do INFARMED.

#### Artigo 199.º

#### **Autorizações especiais**

1 - Nos casos previstos no n.º 1 do artigo 92.º, mediante autorização prévia do INFARMED, os estabelecimentos hospitalares podem contratar a outras entidades a produção de preparados equiparados a preparados officinais ou fórmulas magistrais, destinados exclusivamente a ser utilizados naqueles estabelecimentos, nas condições dos números seguintes.

2 - Os produtos referidos no número anterior incluem, nomeadamente, medicamentos, produtos químicos e preparações descritas em farmacopeias ou formulários, devendo constar do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos ou suas adendas aprovadas pelas Comissões de Farmácia e Terapêutica hospitalares, ou de uma lista especial elaborada pelo INFARMED, ouvidas as comissões técnicas especializadas competentes.

3 - A autorização prevista no n.º 1 apenas pode ser concedida desde que, cumulativamente:

- a) O serviço farmacêutico do hospital requerente não reúna as condições materiais necessárias para preparar o produto em causa;
- b) Não existam em Portugal medicamentos essencialmente similares aprovados com idêntica composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e forma farmacêutica ou, quando existam, estes não sejam comercializados;
- c) O produto se destine a resolver problemas clínicos comprovadamente sem terapêutica alternativa.

4 - A autorização apenas pode ser concedida para contratação junto de titulares de uma autorização de fabrico, com vista à produção de lotes não industriais, desde que as respectivas instalações industriais estejam autorizadas para as formas farmacêuticas pretendidas.

5 - No caso previsto no número anterior, o fabricante fica obrigado a cumprir as Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar, em consonância com a legislação sobre boas práticas de fabrico de medicamentos.

## SECÇÃO II

**Orgânica**

## Artigo 200.º

**Alteração ao Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro**

O artigo 35.º do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro, passa a ter a seguinte redacção:

## «Artigo 35.º

[...]

1 - Os membros dos órgãos e serviços do INFARMED, bem como os membros das comissões técnicas, os relatores e os peritos não podem ter interesses, financeiros ou outros, em qualquer entidade sujeita às atribuições do INFARMED e que sejam susceptíveis de afectar a sua imparcialidade e independência.

2 - Todas as pessoas abrangidas pelo disposto no número anterior devem apresentar anualmente uma declaração sobre os seus interesses financeiros, da qual constem todos os interesses directos ou indirectos que possam estar relacionados com entidades que estejam sujeitas a regulação ou supervisão do INFARMED.

3 - O INFARMED assegura, pelos meios mais adequados e no respeito pela legislação aplicável, tanto o registo como a consulta, por quaisquer terceiros, do registo de interesses previsto no número anterior.»

## CAPÍTULO XIII

**Disposições finais e transitórias**

## Artigo 201.º

**Direito subsidiário**

1 - No exercício dos poderes conferidos pelo presente decreto-lei, o INFARMED toma em consideração as directrizes, orientações ou interpretações formuladas pelos órgãos competentes da Comunidade Europeia, as quais são subsidiariamente aplicáveis.

2 - O disposto no presente decreto-lei é aplicável com respeito pelas atribuições e competências resultantes de normas comunitárias para os órgãos competentes da Comunidade Europeia, a Agência ou os comités consultivos de cariz científico previstos na legislação comunitária aplicável.

## Artigo 202.º

**Regulamentação**

1 - O órgão máximo do INFARMED aprova todos os regulamentos, directrizes ou instruções que se revelem necessários à boa execução do presente decreto-lei, incluindo, em particular, os tendentes à:

- a) Adequada instrução dos pedidos de autorização de introdução no mercado, das respectivas alterações, renovações, suspensão ou revogação, bem como, entre outros, das demais autorizações ou registos, concedidas ao abrigo do presente decreto-lei ou de legislação complementar;

- b) Definição do objecto, conteúdo, forma e prazos de apresentação de, designadamente, documentos, requerimentos, notificações, registos, relatórios ou certificados, bem como de realização de inspecções, previstos no presente decreto-lei ou em legislação complementar;
- c) Emissão de normas e orientações técnico-científicas a que deve obedecer a actividade de farmacovigilância, de modo a assegurar a integração das directrizes emitidas pelas instituições internacionais relevantes, nomeadamente pela Comissão Europeia ou pela Agência;
- d) Adequada identificação dos órgãos consultivos ou de apoio técnico necessários para assegurar o exercício das suas atribuições, definindo a respectiva composição, organização, funcionamento e competências;
- e) Determinação dos requisitos que devem estar preenchidos para o reconhecimento de idoneidade de laboratórios, para os efeitos previstos no artigo 17.º;
- f) Definição dos procedimentos ou situações em que pode ser autorizada a apresentação de algum ou alguns documentos em língua diferente da língua portuguesa, bem como do ou dos idiomas em que a referida documentação pode ser apresentada;
- g) Garantia do regular funcionamento das actividades de distribuição por grosso, incluindo as normas relativas às boas práticas de distribuição;
- h) Definição do modo de implementação pelos requerentes e titulares das normas previstas no presente decreto-lei relativamente à utilização do braille e ao teste de legibilidade da rotulagem e folheto informativo, à definição, representatividade e operacionalidade dos grupos-alvo de doentes ou de sistemas de gestão de risco;
- i) Garantia do respeito pelo disposto na lei relativamente à publicidade de medicamentos;
- j) Adequada regulamentação de normas constantes do presente decreto-lei ou em legislação complementar.

2 - O conteúdo dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, das respectivas alterações e renovações, bem como das autorizações de fabrico, dos relatórios relativos às inspecções, dos relatórios periódicos de segurança e certificados de boas práticas de fabrico, devem ainda conformar-se com as directrizes e instruções em vigor, designadamente em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, incluindo farmacovigilância, aprovadas nos termos do n.º 1, ou, na sua falta, pelos órgãos competentes da Comunidade Europeia.

3 - Sem prejuízo do disposto no artigo 198.º, os regulamentos adoptados pelo órgão máximo do INFARMED ao abrigo do presente decreto-lei são publicados na página electrónica do INFARMED.

4 - Sem prejuízo do disposto no artigo 204.º, a regulamentação adoptada ao abrigo da legislação revogada pelo presente decreto-lei mantém-se em vigor até à sua substituição.

5 - O presente decreto-lei não prejudica os direitos dos directores técnicos em funções à data da entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, ou, até à adopção da regulamentação prevista no n.º 4 do artigo 149.º, das pessoas que, à data

da entrada em vigor do presente decreto-lei, exerçam funções de direcção técnica relativamente a gases medicinais abrangidos pelo presente decreto-lei.

6 - Mantém-se em vigor, até à sua substituição, o disposto no Despacho n.º 9114/2002 (2.ª série), de 15 de Março.

7 - Até à implantação do ou dos sistemas previstos no n.º 1 do artigo 178.º e sem prejuízo do disposto no artigo 179.º e no n.º 1 do artigo 180.º, é subsidiariamente aplicável à recolha de medicamentos o disposto no Despacho n.º 1/88 do Secretário de Estado da Administração da Saúde, de 12 de Maio de 1988, na redacção resultante do Despacho n.º 13/93, de 23 de Maio de 1993, sendo o prazo para escoamento, nos restantes casos, correspondente ao prazo de validade do medicamento.

8 - Os medicamentos homeopáticos autorizados ou registados ao abrigo da legislação em vigor em 31 de Dezembro de 1993 não estão sujeitos à obrigação de registo ou autorização prevista no presente decreto-lei.

9 - O órgão máximo do INFARMED adopta, no prazo de dois anos, a regulamentação necessária à adaptação ao presente decreto-lei dos produtos farmacêuticos homeopáticos cujo registo haja sido promovido ao abrigo do Decreto-Lei n.º 94/95, de 9 de Maio.

10 - Mantém-se em vigor, até disposição em contrário, o disposto no n.º 4 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 101/94, de 19 de Abril, na redacção resultante do Decreto-Lei n.º 283/2000, de 10 de Novembro.

#### Artigo 203.º

##### **Norma transitória**

1 - O disposto na parte final da alínea e) e nas alíneas j) e l) do n.º 2 do artigo 15.º é aplicável aos pedidos de autorização de introdução no mercado apresentados a partir do dia 1 de Novembro de 2005 que não hajam sido objecto de decisão final, devendo os requerentes, em prazo a fixar pelo INFARMED, introduzir as modificações ao pedido que se revelem pertinentes, sem prejuízo da obrigação de avaliação do impacto em cada caso e, se necessário, da apresentação de propostas adequadas tendentes à respectiva limitação.

2 - No que toca aos procedimentos de autorização de introdução no mercado iniciados até 31 de Outubro de 2005, o disposto na parte final do n.º 7 do artigo 16.º ou nas secções II ou III do capítulo II não é aplicável, podendo o INFARMED prosseguir o procedimento ou decidir suspendê-lo, até ao envio do relatório de avaliação pelo Estado membro onde idêntico pedido haja já sido apresentado, devendo, neste caso, a decisão do INFARMED ser notificada ao requerente e à autoridade competente do referido Estado membro.

3 - Sem prejuízo do disposto no número seguinte, os períodos de protecção de dados previstos no artigo 19.º não se aplicam a medicamentos de referência relativamente aos quais tenha sido apresentado um pedido de autorização até 31 de Outubro de 2005, bem como aos medicamentos que, tendo sido primeiro autorizados pela autoridade competente de um Estado membro, sejam depois submetidos ao procedimento comunitário centralizado.

4 - O disposto no n.º 2 do artigo 19.º aplica-se aos medicamentos de referência cuja autorização de introdução no mercado no Estado membro de origem tenha sido concedida até 31 de Outubro de 2005.

5 - A antecedência prevista no n.º 2 do artigo 28.º não é aplicável aos pedidos de renovação de autorização de introdução no mercado cuja validade cesse até 180 dias após a entrada em vigor do presente decreto-lei.

6 - O disposto no artigo 60.º não prejudica os direitos adquiridos das pessoas que, ao abrigo da lei vigente à data da entrada em vigor do presente decreto-lei, exerçam as funções de director técnico, nem os direitos resultantes da legislação comunitária pertinente, aplicada em condições de igualdade a nacionais do Estado português ou dos demais Estados membros, sem prejuízo da obrigação da comprovação perante a Ordem dos Farmacêuticos, por parte do titular da formação académica requerida, do prévio exercício, durante dois anos e em empresas titulares de autorização de fabrico de medicamentos, de actividades relacionadas com o fabrico de medicamentos, designadamente de análise qualitativa dos medicamentos, de análise quantitativa das substâncias activas, assim como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos.

7 - A contagem dos prazos previstos no n.º 3 do artigo 77.º só se inicia a partir da data da entrada em vigor do presente decreto-lei.

8 - À rotulagem e folheto informativo aplica-se a lei em vigor à data do pedido de autorização ou registo, sem prejuízo para:

- a) A possibilidade de a rotulagem e folheto informativos propostos até à data da entrada em vigor do presente decreto-lei o serem já em conformidade com as novas disposições;
- b) A obrigação de os titulares de autorizações ou registos concedidos após a entrada em vigor deste decreto-lei mas apresentados até 31 de Outubro de 2005, promoverem, nas condições e prazos a definir pelo INFARMED, a sua adaptação ao disposto no presente decreto-lei;
- c) A obrigação de os titulares de autorizações ou registos concedidos antes da data referida na alínea anterior promoverem, nas condições e prazos a definir pelo INFARMED, a sua adaptação ao disposto no presente decreto-lei.

9 - O disposto na secção VI do capítulo VIII é aplicável a partir da data da entrada em vigor do presente decreto-lei.

10 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, aos medicamentos tradicionais à base de plantas já comercializados em 30 de Abril de 2004 é aplicável, até 30 de Abril de 2011, o regime vigente naquela data.

11 - Os gases medicinais comercializados à data da entrada em vigor do presente decreto-lei devem adaptar-se integralmente ao que neste se dispõe no prazo de dezoito meses.

#### Artigo 204.º

#### **Norma revogatória**

1 - São expressamente revogados os seguintes diplomas:

- a) Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com as alterações resultantes do Decreto-Lei n.º 249/93 de 9 de Julho, do Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto, do Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, do Decreto-Lei n.º 291/98, de 17 de Setembro, do Decreto-Lei n.º 242/2000, de 26 de Setembro, da Lei n.º 84/2001, de 3 de Agosto, do Decreto-Lei n.º 249/2003, de 11 de

Outubro, do Decreto-Lei n.º 90/2004, de 20 de Abril, do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, e do Decreto-Lei n.º 97/2004, de 23 de Abril;

- b) Decreto-Lei n.º 100/94, de 19 de Abril, com a redacção resultante do Decreto-Lei n.º 170/98, de 25 de Junho, e do Decreto-Lei n.º 48/99, de 16 de Fevereiro;
- c) Decreto-Lei n.º 101/94, de 19 de Abril, com a redacção resultante do Decreto-Lei n.º 283/2000, de 10 de Novembro, e do Decreto-Lei n.º 81/2004, de 10 de Abril;
- d) Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto, na redacção resultante do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto;
- e) Decreto-Lei n.º 94/95, de 9 de Maio;
- f) Decreto-Lei n.º 135/95, de 9 de Junho, e demais legislação complementar, na redacção resultante do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto;
- g) Decreto-Lei n.º 291/98, de 17 de Setembro;
- h) Decreto-Lei n.º 48/99, de 16 de Fevereiro;
- i) Decreto-Lei n.º 161/2000, de 27 de Julho, e Portaria n.º 321/92, de 8 de Abril;
- j) Decreto-Lei n.º 242/2000, de 26 de Setembro;
- k) Decreto-Lei n.º 242/2002, de 5 de Novembro;
- l) Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril;
- m) Decreto-Lei n.º 97/2004, de 23 de Abril;
- n) N.º 2 do artigo 4.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto;
- o) Decreto-Lei n.º 92/2005, de 7 de Junho.

2 - As referências feitas em diplomas legais ou regulamentares em vigor a normas revogadas consideram-se feitas às normas correspondentes do presente decreto-lei.

#### Artigo 205.º **Entrada em vigor**

1 - O presente decreto-lei entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação, sem prejuízo do disposto no artigo 203.º

2 - As obrigações previstas no presente decreto-lei relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos ou medicamentos experimentais aplicam-se aos processos de fabrico já em curso.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 25 de Maio de 2006. - *José Sócrates Carvalho Pinto de Sousa - Diogo Pinto de Freitas do Amaral - Fernando Teixeira dos Santos - Alberto Bernardes Costa - Manuel António Gomes de Almeida de Pinho - José António Fonseca Vieira da Silva - António Fernando Correia de Campos - Maria de Lurdes Reis Rodrigues.*

Promulgado em 8 de Agosto de 2006.

Publique-se.

O Presidente da República, *ANÍBAL CAVACO SILVA.*

Referendado em 17 de Agosto de 2006.

Pelo Primeiro-Ministro, *António Luís Santos Costa*, Ministro de Estado e da Administração Interna.

## ANEXO I

### **Normas e protocolos analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos**

Introdução e princípios gerais.

(1) Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em três partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às directrizes e instruções aprovadas pelo INFARMED e às directrizes publicadas pela Comissão Europeia nas *Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia, Volume 2 B - Informações aos Requerentes, Medicamentos para uso humano. Apresentação e conteúdo do dossiê, Documento Técnico Comum (DTC)*.

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

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

(4) Ao constituírem o dossiê de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às directrizes e instruções aprovadas pelo INFARMED e às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, adoptadas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e publicadas pela Agência e as outras normas farmacêuticas comunitárias - publicadas pela Comissão Europeia nos vários volumes das Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia - ou nacionais.

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

(6) O processo de fabrico deve respeitar os requisitos relativos às boas práticas de fabrico constantes de legislação especial e os princípios e «guia das boas práticas de fabrico» publicadas pela Comissão no volume 4 das *Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia*.

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

(8) Todos os ensaios clínicos efectuados no território nacional devem respeitar os requisitos da lei. Para que sejam tidos em consideração durante a avaliação de um pedido, os ensaios clínicos efectuados fora da Comunidade Europeia e respeitantes a medicamentos destinados a serem utilizados na Comunidade Europeia serão concebidos, implementados e notificados, no que respeita à boa prática clínica e aos princípios éticos, com base em princípios equivalentes aos dispostos na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos reflectidos, por exemplo, na Declaração de Helsínquia.

(9) Os estudos não clínicos (farmacotoxicológicos) devem ser realizados em conformidade com as disposições relacionadas com as boas práticas de laboratório estabelecidas no Decreto-Lei n.º 99/2000, de 30 de Maio, respeitante à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação aos ensaios sobre as substâncias químicas e no Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de Maio, relativo à inspecção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL).

(10) Os ensaios realizados com animais devem decorrer em conformidade com o disposto na legislação nacional e comunitária aplicável e respeitante à protecção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos.

(11) De forma a controlar a avaliação benefício/risco, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância. Assim que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, qualquer alteração dos dados do dossiê deve ser apresentada às autoridades competentes de acordo com os requisitos dos Regulamentos (CE) n.º 1084/2003 ou (CE) n.º 1085/2003 da Comissão ou, se relevante, em conformidade com as disposições nacionais, bem como com os requisitos do volume 9 da publicação da Comissão Europeia *Regras que regem os medicamentos na Comunidade Europeia*.

O presente anexo divide-se em quatro partes distintas:

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

- A parte II prevê uma derrogação para «pedidos específicos», ou seja, medicamentos de uso clínico bem estabelecido, medicamentos essencialmente similares, associações fixas, medicamentos biológicos similares, pedidos em circunstâncias excepcionais e pedidos mistos (pedidos em parte bibliográficos e em parte baseados em estudos próprios);

- A parte III trata os «requisitos para pedidos particulares» relativos a medicamentos biológicos (arquivo mestre do plasma; arquivo mestre do antigéneo da vacina), medicamentos radiofarmacêuticos, medicamentos homeopáticos, medicamentos à base de plantas e medicamentos órfãos;

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

## PARTE I

### **Requisitos normalizados para os dossiês de autorização de introdução no mercado**

1 - Módulo 1: Informações administrativas.

1.1 - Índice.

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

1.2 - Formulário do pedido.

O medicamento objecto de pedido deve ser identificado através da respectivo nome e da designação da ou das substâncias activas, bem como da forma farmacêutica, do modo de administração, da dosagem e da apresentação final, incluindo a embalagem.

Deve indicar-se o nome e endereço do requerente, bem como dos fabricantes, e das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico (incluindo do fabricante do produto acabado e do ou dos fabricantes da ou das substâncias activas) e, quando relevante o nome e o endereço do importador.

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

Em anexo às informações administrativas, devem ser entregues cópias da autorização de fabrico, tal como disposto no presente diploma, juntamente com a lista de países em que a autorização foi concedida, cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o disposto no artigo 15.º, e na forma em que foram aprovados, e a lista dos países em que foi apresentado o pedido.

Tal como destacado no formulário, os requerentes fornecerão, *inter alia*, informações pormenorizadas sobre o medicamento objecto do pedido, o fundamento jurídico do pedido, o titular da autorização de introdução no mercado e o ou os fabricantes propostos, informações sobre o estatuto de medicamento órfão, os pareceres científicos e o programa de desenvolvimento pediátrico.

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

1.3.1 - *Resumo das características do medicamento.*

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o disposto no artigo 19.º

1.3.2 - *Rotulagem e folheto informativo.*

É fornecida uma proposta para o texto da rotulagem do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário, bem como do folheto informativo. Estes textos devem ser redigidos de acordo com todos os pontos obrigatórios para a rotulagem dos medicamentos para uso humano e ao folheto informativo.

1.3.3 - *Projectos de embalagem e amostras.*

O requerente deve fornecer amostras ou projectos do acondicionamento primário e secundário, dos rótulos e do folheto informativo do medicamento em questão.

#### 1.3.4 - *Resumo das características do medicamento já aprovado.*

Às informações administrativas do formulário do pedido devem ser anexadas cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o disposto no presente diploma, na forma em que foram aprovados, quando aplicável, bem como uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

#### 1.4 - Informações sobre os peritos.

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

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

De acordo com as respectivas qualificações, os peritos devem:

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

- Descrever as verificações realizadas, nomeadamente informando o que se mostrar necessário do ponto de vista do analista (se o medicamento está de acordo com a composição declarada, concretizando integralmente os métodos de controlo utilizados pelo fabricante), do farmacologista ou especialista com competência experimental análoga (toxicidade e propriedades farmacológicas verificadas) ou do clínico (nível de tolerância do medicamento, posologia aconselhada, correspondência entre informações do requerente e os efeitos nas pessoas, contra-indicações e reacções adversas);

- Justificar o eventual recurso à bibliografia científica detalhada.

#### 1.5 - Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos.

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

#### 1.6 - Avaliação do risco ambiental.

Quando aplicável, os pedidos de autorização de introdução no mercado devem incluir uma apreciação global da avaliação do risco com a indicação dos riscos possíveis para o ambiente causados pela utilização e/ou eliminação do medicamento e propor disposições de rotulagem adequadas. Deve ser abordado o risco ambiental associado à libertação de medicamentos contendo ou que consistam em OGM (organismos geneticamente modificados), na acepção do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril que transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Março de 2001 relativa à libertação

deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Directiva n.º 90/220/CEE do Conselho.

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

A informação deve ser apresentada de acordo com as disposições do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril, tendo em conta os documentos de orientação publicados, pela Comissão Europeia no que respeita à aplicação da referida directiva, ou pelo Governo.

A informação é constituída por:

- Uma introdução;
- Uma cópia de quaisquer consentimentos escritos para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para efeitos de investigação e de desenvolvimento, em conformidade com o capítulo II do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril;
- A informação solicitada nos anexos II a IV do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril, incluindo os métodos de detecção e de identificação, bem como, o código único dos OGM, e qualquer informação adicional sobre os OGM ou o medicamento em causa para avaliar o risco ambiental;
- Um relatório sobre a avaliação dos risco ambiental (ARA) preparado com base na informação especificada nos anexos III e IV do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril e em conformidade com o anexo II do mesmo diploma;
- Tendo em consideração a supracitada informação e a ARA, uma conclusão que proponha uma estratégia adequada de gestão do risco que inclua, no que toca ao OGM ou medicamento em causa, um plano de vigilância pós-comercialização no mercado e a identificação de qualquer particularidade que deva constar no resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo;
- Medidas adequadas para informação ao público.
- Deve incluir-se a data e a assinatura do autor, as habilitações académicas, a formação e a experiência profissional do mesmo, bem como, uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

## 2 - Módulo 2: Resumos.

Este módulo visa resumir os dados químicos, farmacêuticos e biológicos, os dados não clínicos e os dados clínicos apresentados nos módulos 3, 4 e 5 do dossiê de autorização de introdução no mercado, e fornecer os relatórios ou as sínteses descritos no artigo 16.º do presente diploma.

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

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

### 2.1 - Índice geral.

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

### 2.2 - Introdução.

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

### 2.3 - Resumo geral da qualidade.

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

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

### 2.4 - Síntese não clínica.

É necessária uma apreciação integrada e crítica da avaliação não clínica do medicamento em animais/in vitro. Incluir-se-á a argumentação e a justificação da estratégia de ensaio e de qualquer desvio às normas orientadoras correspondentes.

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

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

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

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

### 2.5 - Síntese clínica.

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

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

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

### 2.6 - Resumo não clínico.

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

- Introdução;
- Resumo descritivo farmacológico;
- Resumo farmacológico em forma tabelar;

- Resumo descritivo farmacocinético;
- Resumo farmacocinético em forma tabelar;
- Resumo descritivo toxicológico;
- Resumo toxicológico em forma tabelar.

#### 2.7 - Resumo clínico.

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

As informações clínicas resumidas serão apresentadas pela seguinte ordem:

- Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos associados;
- Resumo dos estudos farmacológicos clínicos;
- Resumo da eficácia clínica;
- Resumo da segurança clínica;
- Sinopses de estudos individuais.

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

#### 3.1 - Formato e apresentação.

O esboço geral do módulo 3 é o seguinte:

- Índice;
- Conjunto dos dados;
- Substância activa.

Informações gerais:

- Nomenclatura;
- Estrutura;
- Propriedades gerais.

Fabrico:

- Fabricante(s);
- Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo;
- Controlo das matérias-primas;
- Controlos das fases críticas e das fases intermédias;
- Validação e/ou avaliação do processo;
- Desenvolvimento do processo de fabrico.

Caracterização:

- Elucidação da estrutura e outras características;
- Impurezas.

Controlo da substância activa:

- Especificação;

- Procedimentos analíticos;
- Validação dos procedimentos analíticos;
- Boletins de análise;
- Justificação da especificação.

Substâncias ou preparações de referência.

Sistema de fecho do acondicionamento primário.

Estabilidade:

- Resumo e conclusões quanto à estabilidade;
- Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade;
- Dados de estabilidade.
- Produto acabado.

Descrição e composição do medicamento.

Desenvolvimento farmacêutico:

- Componentes do medicamento;
- Substância activa;
- Excipientes.
- Medicamento:
- Desenvolvimento da formulação;
- Sobrecarga no fabrico;
- Propriedades físico-químicas e biológicas;
- Desenvolvimento do processo de fabrico;
- Sistema de fecho do acondicionamento primário;
- Propriedades microbiológicas;
- Compatibilidade.

Fabrico:

- Fabricante(s);
- Fórmula de fabrico;
- Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo;
- Controlos das fases críticas e das fases intermédias;
- Avaliação e/ou Validação do processo.

Controlo dos excipientes:

- Especificações;
- Procedimentos analíticos;
- Validação dos procedimentos analíticos;
- Justificação das especificações;
- Excipientes de origem humana ou animal;
- Excipientes novos.

Controlo do produto acabado:

- Especificação(ões);
- Procedimentos analíticos;

- Validação dos procedimentos analíticos;
- Boletins de análise;
- Perfil de impurezas;
- Justificação da(s) especificação(ões).

Substâncias ou preparações de referência.

Sistema de fecho do acondicionamento primário.

Estabilidade:

- Resumo e conclusão quanto à estabilidade;
- Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade;
- Dados de estabilidade;
- Apêndices;
- Instalações e equipamento (apenas medicamentos biológicos);
- Avaliação da segurança dos agentes adventícios;
- Excipientes;
- Informações adicionais para a Comunidade Europeia;
- Esquema do processo de validação do medicamento;
- Dispositivo médico;
- Certificado ou certificados de conformidade;
- Medicamentos que contêm ou utilizam no respectivo processo de fabrico substâncias de origem animal e/ou humana (procedimento EET);
- Referências bibliográficas.

3.2 - Conteúdo: princípios e requisitos básicos:

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

(2) Devem ser apresentados dois conjuntos principais de informações relacionados com a ou as substâncias activas e com o produto acabado, respectivamente.

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

(4) Todos os procedimentos e métodos utilizados para o fabrico e controlo da substância activa e do produto acabado devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efectuados a pedido da autoridade competente. Todos os procedimentos analíticos devem corresponder ao estado actual do progresso científico e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da Farmacopeia Europeia, a referida descrição é substituída pela correspondente referência detalhada à ou às monografias e aos capítulos gerais.

(5) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas que dela constem. No que se refere a outras substâncias, é exigida a observância da Farmacopeia Portuguesa.

No entanto, quando uma substância constante da Farmacopeia Europeia ou da Farmacopeia Portuguesa tiver sido preparada através de um método passível de deixar impurezas não controladas pela monografia da farmacopeia, estas impurezas e os

respectivos limites máximos de tolerância devem ser declarados, e o procedimento de análise adequado, deve ser descrito. No caso de uma especificação incluída numa monografia da Farmacopeia Europeia ou da Farmacopeia Portuguesa ser insuficiente para assegurar a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopeia os pormenores sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

No caso dos procedimentos analíticos incluídos na Farmacopeia Europeia, esta descrição deve ser substituída em cada secção relevante pela correspondente referência pormenorizada à ou às monografias e ao ou aos capítulos gerais.

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

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

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

- (i) a descrição pormenorizada do processo de fabrico;
- (ii) o controlo da qualidade durante o fabrico; e
- (iii) a validação do processo,

constem de um documento separado, denominado dossiê principal da substância activa, enviado directamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância.

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

(9) Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiiformes animais (substâncias de origem ruminante): em cada fase do processo de fabrico, o requerente deve demonstrar a conformidade das substâncias utilizadas com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias

Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas actualizações, publicadas pela Comissão Europeia no *Jornal Oficial da União Europeia*.

A demonstração da conformidade com a referida Norma Orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente da Farmacopeia Europeia concedida pela Direcção Europeia de Qualidade dos Medicamentos, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem esta conformidade.

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

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

(12) Quando aplicável e se necessário, é aposta a marcação CE requerida pela legislação comunitária em matéria de dispositivos médicos.

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

### 3.2.1 - *Substância(s) activa(s)*.

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

a) Devem ser fornecidas informações sobre a nomenclatura da substância activa, incluindo a denominação comum, o nome da Farmacopeia Europeia, se relevante, e o ou os nomes químicos.

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

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

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

No que respeita aos medicamentos biológicos, entende-se por substâncias de base todas as substâncias de origem biológica, como microorganismos, órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal, células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana ou animal e construção biotecnológica celular (substratos celulares, sejam ou não recombinantes, incluindo as células primárias). Excluem-se desta definição as substâncias de origem biológica como aminoácidos, gelatina, derivados do sebo, amido, açúcares, heparinas e metabolitos secundários como antibióticos, vitaminas, purinas e pirimidinas.

Um medicamento biológico é um medicamento cuja substância activa é uma substância biológica.

Entende-se por substância biológica uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respectivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tal como definidos no presente diploma, os medicamentos abrangidos pelos n.ºs 1 e 2 do anexo ao Regulamento (CE) n.º 726/2004 e os medicamentos de terapia avançada definidos na parte IV do presente anexo.

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

#### 3.2.1.2 - Processo de fabrico da ou das substâncias activas.

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

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

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

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

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

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

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

Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se que as características celulares se mantiveram inalteradas na geração usada na produção e etapas subsequentes.

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

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

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

No que respeita aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, devem descrever-se e documentar-se a origem e os critérios e processos de colheita,

transporte e conservação do material de base, de acordo com o disposto na parte III do presente anexo.

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

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

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

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

#### 3.2.1.3 - Caracterização da ou das substâncias activas.

Devem ser fornecidos dados que salientem a estrutura e outras características da ou das substâncias activas.

Devem ser facultadas informações para confirmação da estrutura da ou das substâncias activas com base em quaisquer métodos físico-químicos e ou imunoquímicos e/ou biológicos, bem como informações sobre impurezas.

#### 3.2.1.4 - Controlo da ou das substâncias activas.

Devem ser fornecidas informações sobre as especificações utilizadas para o controlo de rotina da ou das substâncias activas, uma justificação para a escolha dessas especificações, os métodos de análise e a sua validação.

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

#### 3.2.1.5 - Preparações ou substâncias de referência.

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

#### 3.2.1.6 - Acondicionamento primário e sistema de fecho da substância activa.

Deve ser fornecida uma descrição do acondicionamento primário e do ou dos sistemas de fecho e as suas especificações.

#### 3.2.1.7 - Estabilidade da ou das substâncias activas.

a) Deve ser apresentado um resumo dos tipos de estudos efectuados, dos protocolos utilizados e dos resultados dos estudos.

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

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

#### 3.2.2 - *Produto acabado.*

##### 3.2.2.1 - Descrição e composição do produto acabado.

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

- Da substância(s) activa(s);
- Dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes,

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

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

Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem pre-juízo da aplicação de outras disposições da alínea a) do n.º 2 do artigo 15.º:

- No que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da Farmacopeia Portuguesa, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

- No que respeita a outras substâncias, a denominação comum ou, caso não exista, a denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

- No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Directiva n.º 78/25/CEE do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração ou na Directiva 94/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Junho de 1994, relativa aos corantes para utilização nos géneros alimentícios, transpostos para a ordem jurídica interna pelo Decreto-Lei n.º 193/2000, de 18 de Agosto, com a última redacção resultante do Decreto-Lei n.º 166/2002, de 18 de Julho.

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

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

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

Devem ser especificadas as unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas em termos moleculares. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, deve utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa para que veicule

informação desprovida de ambiguidades sobre a actividade da substância, utilizando, se aplicável, as unidades da Farmacopeia Europeia.

#### 3.2.2.2 - Desenvolvimento farmacêutico.

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

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

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

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

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

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

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

f) Devem ser indicadas a selecção e optimização do processo de fabrico, bem como as diferenças entre o ou os processos de fabrico utilizados para produzir lotes clínicos críticos e o processo utilizado para o fabrico do produto acabado proposto;

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

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

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

#### 3.2.2.3 - Processo de fabrico do produto acabado.

a) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea g) do n.º 2 do artigo 15.º, deve ser redigida de forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

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

- No caso de fabrico contínuo, todas as informações detalhadas sobre as medidas tomadas para garantir a homogeneidade do produto acabado;

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

- No que respeita aos medicamentos estéreis, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados;

- A composição detalhada da fórmula de fabrico.

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

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

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

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

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

#### 3.2.2.4 - Controlo dos excipientes.

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

Os corantes, em todos os casos, devem satisfazer os requisitos das Directivas n.º 78/25/CEE e/ou 94/36/CE, respeitando os critérios de pureza estabelecidos no Decreto-Lei n.º 193/2000, de 18 de Agosto, na redacção resultante do Decreto-Lei n.º 166/2002, de 18 de Julho.

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

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

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

A demonstração da conformidade com a referida norma orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a

monografia correspondente sobre as encefalopatias espongiformes transmissíveis da Farmacopeia Europeia, quer fornecendo dados científicos que consubstanciem essa conformidade.

d) Excipientes novos:

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

Deve ser apresentado um documento contendo as informações químicas, farmacêuticas e biológicas em pormenor. Estas informações devem ser formatadas na mesma ordem que a do capítulo dedicado à ou às substâncias activas incluídas no módulo 3.

As informações sobre o ou os novos excipientes podem ser apresentadas num documento único que respeite o formato descrito nos anteriores parágrafos. Quando o requerente não seja o fabricante do novo excipiente, o referido documento único deve ser posto à disposição do requerente para ser apresentado à autoridade competente.

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

Os estudos clínicos devem ser fornecidos no módulo 5.

3.2.2.5 - Controlo do produto acabado.

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

Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância activa no produto acabado não deve exceder (mais ou menos) 5% aquando do fabrico.

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

3.2.2.6 - Preparações ou substâncias de referência.

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

3.2.2.7 - Acondicionamento primário e sistema de fecho do produto acabado.

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

No caso do material de acondicionamento secundário não funcional deve ser fornecida apenas uma breve descrição.

No caso do material de acondicionamento secundário funcional, deve ser fornecida informação suplementar.

3.2.2.8 - Estabilidade do produto acabado.

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

b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação desses

procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado; no caso das vacinas, devem ser fornecidas informações, quando adequado, sobre a estabilidade cumulativa.

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

4 - Módulo 4: Relatórios não clínicos.

4.1 - Formato e apresentação - O esboço geral do módulo 4 é o seguinte:

Índice;

Relatório dos estudos;

Farmacologia:

- Farmacodinâmica primária;
- Farmacodinâmica secundária;
- Farmacologia de segurança;
- Interações farmacodinâmicas.

Farmacocinética:

- Relatórios sobre métodos analíticos e validação;
- Absorção;
- Distribuição;
- Metabolismo;
- Excreção;
- Interações farmacocinéticas (não clínicas);
- Outros estudos farmacocinéticos.

Toxicologia:

- Toxicidade por dose única;
- Toxicidade por dose repetida;
- Genotoxicidade:
- In vitro;
- In vivo (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte).

Carcinogenicidade:

- Estudos a longo prazo;
- Estudos a curto ou médio prazo;
- Outros estudos.

Toxicidade para a função reprodutora e para o desenvolvimento:

- Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial;
  - Desenvolvimento embrionário e fetal;
  - Desenvolvimento pré-natal e pós-natal;
  - Estudos em que a descendência (animais juvenis) é tratada com determinadas doses e/ou posteriormente avaliada;
  - Tolerância local.
- Outros estudos de toxicidade:
- Antigenicidade;

- Imunotoxicidade;
- Estudos do mecanismo de acção;
- Dependência;
- Metabolitos;
- Impurezas;
- Outros.

Referências bibliográficas.

4.2 - Conteúdo: princípios e requisitos básicos - Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos:

(1) Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar:

a) A toxicidade potencial do produto, bem como quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização propostas para o ser humano; estes devem ser avaliados em relação à patologia em questão;

b) As propriedades farmacológicas do produto relacionadas com a utilização prevista no ser humano, em termos quantitativos e qualitativos. Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem utilizar-se métodos matemáticos e estatísticos na concepção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados. Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico e toxicológico do produto.

(2) No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, os requisitos do presente módulo poderão ter de ser adaptados ao produto em questão; por conseguinte, o requerente deve fundamentar o programa de ensaios efectuado.

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

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

- Deve ponderar-se o exame da função reprodutora, da toxicidade embrionária/fetal e perinatal e do potencial mutagénico e carcinogénico. Quando os componentes potencialmente tóxicos não forem substâncias activas, este estudo pode ser substituído pela validação da sua supressão.

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

(4) Quando exista a possibilidade de degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

4.2.1 - *Farmacologia.*

O estudo de farmacologia deve seguir duas abordagens distintas:

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

- Em segundo lugar, o requerente deve investigar os potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância sobre as funções fisiológicas. Estas

investigações devem ser realizadas com exposições na gama terapêutica antecipada e superiores. Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais, excepto caso se trate de processos normalizados, por forma a que possam ser reproduzidas, devendo o investigador comprovar a sua validade. Deve ser investigada qualquer suspeita de alteração das reacções resultantes da administração repetida da substância.

No que respeita à interacção farmacodinâmica do medicamento, os ensaios com associações de substâncias activas podem ser desencadeados 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 de quaisquer efeitos colaterais.

#### 4.2.2 - *Farmacocinética.*

A farmacocinética estuda o comportamento da substância activa e/ou dos seus metabolitos no organismo, e abrange o estudo da absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção destas substâncias.

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

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

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

É necessária a investigação farmacocinética de todas as substâncias farmacologicamente activas.

No caso de novas associações de substâncias já investigadas e conhecidas, em conformidade com o disposto no presente diploma, podem não ser necessários os estudos de farmacocinética, se os ensaios de toxicidade e a experimentação terapêutica justificarem a sua omissão.

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

#### 4.2.3 - *Toxicologia.*

##### a) Toxicidade por dose única.

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

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

##### b) Toxicidade por dose repetida.

Os ensaios de toxicidade por dose repetida destinam-se a revelar quaisquer alterações fisiológicas e/ou anatomopatológicas induzidas pela administração repetida

da substância activa ou da associação de substâncias activas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

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

c) Genotoxicidade.

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

d) Carcinogenicidade.

São geralmente requeridos ensaios de detecção de efeitos carcinogénicos:

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

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

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

e) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento.

A investigação de possíveis reacções adversas sobre a função reprodutora masculina ou feminina, bem como de efeitos nocivos na descendência deve ser realizada através de ensaios adequados.

Estes ensaios incluem estudos do efeito sobre a função reprodutora adulta de machos e fêmeas, estudos dos efeitos tóxicos e teratogénicos em todas as fases de desenvolvimento, desde a concepção à maturidade sexual, bem como dos efeitos latentes quando o medicamento em investigação foi administrado às fêmeas durante a gravidez.

A omissão destes ensaios deve ser adequadamente justificada.

Dependendo da utilização indicada do medicamento, podem ser necessários estudos suplementares que abordem o desenvolvimento da descendência quando o medicamento lhe é administrado.

Os ensaios de toxicidade embrionária e fetal devem normalmente efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais não deve ser roedora. Os estudos perinatais e pós-natais devem efectuar-se em pelo menos uma espécie. Se é conhecido que o metabolismo de um dado medicamento numa espécie particular é semelhante ao observado no homem, é desejável a inclusão desta espécie. É igualmente desejável que uma das espécies seja a utilizada nos estudos de toxicidade por dose repetida.

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

f) Tolerância local.

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

Os ensaios de tolerância local devem ser realizados com a preparação que está a ser desenvolvida para uso humano, utilizando o veículo e/ou os excipientes no tratamento do(s) grupo(s) de controlo.

Os controlos positivos ou as substâncias de referência serão incluídos quando necessário.

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

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

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

5 - Módulo 5: Relatórios de estudos clínicos.

5.1 - Formato e apresentação.

O esboço geral do módulo 5 é o seguinte:

- Índice dos relatórios de estudos clínicos.
- Lista de todos os estudos clínicos em forma de tabela.
- Relatórios de estudos clínicos.
- Relatórios de estudos bio-farmacêuticos.
- Relatórios de estudos de biodisponibilidade.
- Relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência.
- Relatórios de estudos de correlação *in vitro* - *in vivo*.
- Relatórios de estudos de métodos bioanalíticos e analíticos.
- Relatórios de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana.
  - Relatórios de estudos de ligação a proteínas plasmáticas.
  - Relatórios de estudos do metabolismo hepático e da interacção entre medicamentos.
  - Relatórios de estudos que utilizam outras substâncias biológicas de origem humana.
  - Relatórios de estudos de farmacocinética no ser humano.
  - Relatórios de estudos de farmacocinética e de tolerabilidade inicial em indivíduos saudáveis.
  - Relatórios de estudos de farmacocinética e de tolerabilidade inicial em doentes.
  - Relatórios de estudos de farmacocinética de factor intrínseco.
  - Relatórios de estudos de farmacocinética de factor extrínseco.
  - Relatórios de estudos de farmacocinética na população.

- Relatórios de estudos de farmacodinâmica no ser humano.
- Relatórios de estudos de farmacodinâmica e farmacocinética / farmacodinâmica em indivíduos saudáveis.
- Relatórios de estudos de farmacodinâmica e farmacocinética / farmacodinâmica em doentes.
- Relatórios de estudos de eficácia e segurança.
- Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida.
- Relatórios de estudos clínicos não controlados.
- Relatórios de análises de dados provenientes de mais do que um estudo, incluindo quaisquer análises integradas, meta-análises e análises de ligação.
- Outros relatórios de estudos clínicos.
- Relatórios de experiência pós-comercialização.
- Referências bibliográficas.

#### 5.2 - Conteúdo: princípios e requisitos básicos.

Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos:

a) Os elementos de ordem clínica a apresentar por força da alínea i) do n.º 2 do artigo 15.º e do artigo 19.º devem permitir a elaboração de um parecer cientificamente válido e suficientemente fundamentado sobre se o medicamento satisfaz os critérios que regem a concessão da autorização de introdução no mercado. Por conseguinte, o facto de serem divulgados os resultados de todos os ensaios clínicos, favoráveis ou desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

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

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

- Durante, pelo menos, 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio.
- Ou, pelo menos, 2 anos após a concessão da última autorização de introdução na Comunidade Europeia e até não haver pendente nem previsto qualquer pedido de introdução no mercado na Comunidade Europeia.
- Ou, pelo menos, 2 anos após a interrupção formal do desenvolvimento clínico do medicamento experimental.

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

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

O promotor ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o medicamento é autorizado. Estes dados devem abranger: o protocolo do ensaio, incluindo a fundamentação, os objectivos e a concepção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental, o medicamento de referência e/ou o placebo utilizados; os processos operativos normalizados; todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos; a brochura do investigador; os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio; o relatório final; o ou os certificados de auditoria, se disponíveis. O promotor ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante cinco anos após a autorização do medicamento ter sido cancelada.

Além dos ensaios realizados no território da Comunidade Europeia, o titular da autorização de introdução no mercado toma as medidas adicionais necessárias para arquivar a documentação em conformidade com o disposto na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, e na Directiva n.º 2005/28/CE e aplica as orientações pormenorizadas.

Deve ser documentada qualquer mudança de propriedade dos dados.

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

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

- Ao protocolo, incluindo a fundamentação, os objectivos e a concepção estatística e metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental utilizado;

- Ao(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis;

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

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

e) As informações acima referidas relativas aos ensaios clínicos devem ser enviadas às autoridades competentes. Contudo, caso estas concordem, o requerente pode omitir parte desta informação.

Mediante pedido, a documentação integral deve ser imediatamente colocada à disposição das autoridades competentes.

Nas suas conclusões sobre os dados experimentais, o investigador deve emitir um parecer quanto à segurança do medicamento em condições normais de utilização, à sua tolerância e à sua eficácia e incluir todas as informações úteis relativas às indicações e contra-indicações, à posologia e à duração média do tratamento, bem como, a quaisquer precauções especiais a tomar durante o tratamento e aos sintomas clínicos da

sobredosagem. Ao notificar os resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respectivas conclusões, um parecer sobre a segurança e eficácia do medicamento experimental em nome de todos os centros.

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

- 1) O número e o sexo dos indivíduos tratados;
- 2) A selecção e a repartição etária dos grupos de doentes examinados e dos ensaios comparativos;
- 3) O número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respectivos motivos;
- 4) Caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicar se o grupo de controlo:

- Não recebeu tratamento;
- Recebeu um placebo;
- Recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos;
- Recebeu um outro tratamento sem medicamentos;

5) A frequência das reacções adversas observadas;

6) Informações relativas a doentes que possam apresentar um risco acrescido (por exemplo, idosos, crianças, mulheres grávidas ou em idade fértil) ou cujo estado fisiológico ou patológico careça de especial atenção;

7) Parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados no âmbito desses parâmetros;

8) Uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da concepção dos ensaios e dos factores variáveis em questão.

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

- 1) Quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;
- 2) Quaisquer interacções observadas com outros medicamentos administrados concomitantemente;
- 3) Critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio;
- 4) Quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.

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

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

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

#### 5.2.1 - *Relatórios de estudos bio-farmacêuticos.*

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

A avaliação da biodisponibilidade deve também efectuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos, como referido no artigo 19.º

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

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

A este respeito, devem ser fornecidos relatórios de estudos de ligação a proteínas plasmáticas, de estudos sobre o metabolismo hepático e a interacção de substâncias activas e relatórios de estudos utilizando outro material biológico humano.

5.2.3 - *Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano.*

a) Serão descritas as seguintes características farmacocinéticas:

- Absorção (velocidade e grau);
- Distribuição;
- Metabolismo;
- Excreção.

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

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

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

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

5.2.4 - *Relatórios de estudos de farmacodinâmica no ser humano.*

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

- A relação dose-efeito e a respectiva evolução no tempo;
- A justificação da dose e das condições de administração;
- Se possível, o modo de acção.

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

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

b) Caso o medicamento seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os ensaios de

administração conjunta efectuados por forma a demonstrar eventuais modificações da acção farmacológica.

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

#### 5.2.5 - *Relatórios de estudos de eficácia e segurança.*

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

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

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

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

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

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

Devem ser fornecidos os relatórios acima referidos.

#### 5.2.6 - Relatórios de experiência pós-comercialização.

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

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

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

## PARTE II

### **Dossiês e requisitos específicos de autorização de introdução no mercado**

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

1 - Uso clínico bem estabelecido (artigo 20.º).

Para medicamentos cuja substância ou substâncias activas tenham um «uso clínico bem estabelecido», como referido no artigo 21.º, e apresentem uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

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

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

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

a) Os factores a que se deve atender a fim de estabelecer o uso clínico bem estabelecido dos componentes dos medicamentos são:

- O período de tempo durante o qual a substância foi utilizada;
- Os aspectos quantitativos da utilização da substância;
- O grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada); e
- A coerência das avaliações científicas.

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

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

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

d) As sínteses não clínicas e/ou clínicas devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado.

Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado análogo ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

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

2 - Medicamentos essencialmente similares.

a) Os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 22.º com base em documentação completa relativa à autorização de um medicamento de referência devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da parte I do presente anexo, desde que o requerente tenha obtido o consentimento do titular da autorização original de introdução no mercado para se referir ao conteúdo dos módulos 4 e 5.

b) Os pedidos apresentados ao abrigo do artigo 19.º e fundamentados no decurso do prazo de protecção de dados de que beneficia o titular do medicamento de referência devem conter os dados descritos nos módulos 1, 2 e 3 da Parte I do presente anexo e os dados que demonstrem biodisponibilidade e bioequivalência com o medicamento original desde que este não seja um medicamento biológico (ver ponto 4 da parte II «Medicamentos biológicos similares»).

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

- Os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;
- Um resumo das impurezas presentes nos lotes da ou das substâncias activas, bem como nos lotes do produto acabado (e, quando aplicável, dos produtos de degradação que surgem durante o armazenamento), tal como proposta(s) para utilização no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas;
- Uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados de acordo com a norma orientadora relativa ao «Estudo da biodisponibilidade e da bioequivalência»;
- Uma actualização da literatura publicada referente à substância e ao presente pedido. Pode ser aceite a referência para este efeito a artigos publicados em revistas especializadas;
- Todas as características evocadas no resumo das características do medicamento que não sejam conhecidas ou não se possam deduzir a partir das propriedades do medicamento e/ou do seu grupo terapêutico devem ser discutidas no resumo ou nas sínteses não clínicos e clínicos e consubstanciadas por literatura publicada e/ou estudos suplementares;
- Se aplicável, quando este evoque uma semelhança essencial, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada.

3 - Dados suplementares necessários em situações específicas.

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

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

#### 4 - Medicamentos biológicos similares.

As disposições do artigo 19.º podem não ser suficientes no caso dos medicamentos biológicos. Se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico.

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

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

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

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

#### 5 - Associação fixa de medicamentos.

Os pedidos fundamentados no artigo 21.º dizem respeito a novos medicamentos composto por, pelo menos, duas substâncias activas que não tenham sido anteriormente autorizados como associação fixa.

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

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

Quando, de acordo com o disposto no n.º 2 do artigo 24.º, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização, em virtude de:

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

- Não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos, ou

- A recolha de tal informação não se coadunar com os princípios geralmente aceites de deontologia médica, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado caso se verifiquem determinadas condições específicas.

Essas condições podem incluir o seguinte:

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

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

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

7 - Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado.

Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os dossiês de pedidos de autorização de introdução no mercado em que os módulos 4 e ou 5 consistem de uma associação de relatórios de estudos limitados não clínicos e/ou clínicos realizados pelo requerente e de referências bibliográficas.

Todos os outros módulos devem estar em conformidade com a estrutura descrita na parte I do presente anexo. A autoridade competente aceitará caso a caso o formato proposto que o requerente apresentar.

### PARTE III

#### Medicamentos especiais

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

1 - Medicamentos biológicos.

1.1 - Medicamentos derivados do plasma.

No que respeita a medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos e em derrogação das disposições do módulo 3, o dossiê mencionado em «Informações relacionadas com os substâncias de base e as matérias-primas», indicando os requisitos relativos às substâncias de base feitas de sangue/plasma humanos, pode ser substituído por um arquivo mestre de plasma (PMF - Plasma Master File) certificado de acordo com a presente parte.

a) Princípios.

Para efeitos do presente anexo:

- O PMF constitui uma documentação individual, separada do dossiê de pedido de introdução no mercado, que fornece todas as informações relevantes e detalhadas sobre as características da totalidade do plasma humano utilizado como substância de base e/ou matéria-prima para o fabrico das subfracções ou fracções intermediárias, dos componentes do excipiente e da ou das substâncias activas que fazem parte dos medicamentos ou dos dispositivos médicos referidos no Decreto-Lei n.º 30/2003, de 14 de Fevereiro, em relação aos dispositivos que integram derivados estáveis do sangue ou do plasma humanos.

- Todos os centros ou instalações de fraccionamento/tratamento do plasma humano prepararão e conservarão actualizado o conjunto de informações pormenorizadas relevantes referidas no PMF.

- O PMF deve ser apresentado à Agência ou ao INFARMED pelo requerente ou pelo titular de uma autorização de introdução no mercado. Caso o requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado não seja o titular do PMF, este arquivo deve ser posto à disposição do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado para que seja apresentado ao INFARMED. Em qualquer caso, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado é responsável pelo medicamento.

- O INFARMED quando avaliar a autorização de introdução no mercado aguardará que a Agência emita o certificado antes de tomar uma decisão quanto ao pedido.

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

#### b) Conteúdo.

Relativamente aos medicamentos derivados do plasma ou sangue humanos, no que se refere aos requisitos respeitantes aos dadores e à análise das dádivas, o PMF deve respeitar a lei e incluir informações sobre o plasma utilizado como substância de base/matéria-prima, nomeadamente:

##### (1) Origem do plasma.

(i) Informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efectua a colheita de sangue/plasma, incluindo em matéria de inspecção e de aprovação, e dados epidemiológicos sobre infecções transmissíveis através do sangue.

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

(iii) Critérios de selecção/inspecção para os dadores de sangue/plasma.

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

##### (2) Qualidade e segurança do plasma.

(i) Conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia.

(ii) Análise das dádivas individuais e agregados de plasma para detecção de agentes infecciosos, incluindo informações sobre métodos de análise e, no caso dos agregados das misturas de plasma, dados de validação para os testes utilizados.

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

(iv) Condições de armazenamento e transporte do plasma.

(v) Procedimentos de eventual retenção inventariada e/ou período de quarentena.

(vi) Caracterização do agregado de plasma.

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

Adicionalmente, o PMF deve fornecer uma lista dos medicamentos aos quais se aplica, quer esses medicamentos tenham já obtido uma autorização de introdução no mercado, quer estejam em vias de a obter, incluindo os medicamentos experimentais referidos na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

#### c) Avaliação e certificação.

- No caso de medicamentos ainda não autorizados, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar à autoridade competente um dossiê completo, que deve ser acompanhado por um PMF separado, se ainda não existir um.

- O PMF é objecto de uma avaliação científica e técnica efectuada pela Agência. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o PMF, que deve ser acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado emitido é aplicável em toda a Comunidade.

- O PMF deve ser actualizado e sujeito a nova certificação anualmente.

- Quaisquer alterações introduzidas posteriormente aos termos do PMF devem seguir o procedimento de avaliação previsto no Regulamento (CE) n.º 1085/2003 da Comissão, de 3 de Junho, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004.

As condições para a avaliação dessas alterações estão dispostas no Regulamento (CE) n.º 1085/2003.

- Numa segunda fase, no seguimento das disposições dos primeiro, segundo, terceiro e quarto travessões, a autoridade competente que concederá ou concedeu a autorização de introdução no mercado deve ter em conta a certificação, a nova certificação ou a alteração do PMF relativas ao ou aos medicamentos em causa.

- Em derrogação do disposto no segundo travessão da presente alínea (avaliação e certificação), caso um arquivo mestre do plasma corresponda apenas a medicamentos derivados do sangue/plasma, cuja autorização de introdução de mercado seja restrita a um único Estado membro, a avaliação científica e técnica do referido arquivo da matéria-prima deve ser realizada pela autoridade nacional competente desse Estado membro.

## 1.2 - Vacinas.

No que respeita às vacinas para uso humano, e em derrogação ao disposto no módulo 3 «Substância(s) activa(s)», aplicam-se os seguintes requisitos quando se utiliza um sistema de arquivo mestre de antigénio da vacina (VAMF - Vaccin Antigen Master File).

O processo do pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina, excepto a vacina contra a gripe, deve incluir um VAMF para cada antigénio que seja uma substância activa dessa vacina.

### a) Princípios.

Para efeitos do presente anexo:

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

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

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

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

## b) Conteúdo.

O VAMF deve conter as seguintes informações extraídas da parte correspondente (substância activa) do módulo 3 «Dados sobre a qualidade», conforme esboçado na parte I do presente anexo:

## Substância activa.

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

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

3 - Caracterização da substância activa.

4 - Controlo da qualidade da substância activa.

5 - Substâncias e preparações de referência.

6 - Acondicionamento primário e sistema de fecho da substância activa.

7 - Estabilidade da substância activa.

## c) Avaliação e certificação.

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

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

- Quaisquer alterações do conteúdo de um VAMF para uma vacina autorizada na Comunidade serão objecto de uma avaliação científica e técnica efectuada pela Agência de acordo com o procedimento previsto no Regulamento (CE) n.º 1085/2003 da Comissão.

No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o VAMF. O certificado emitido é aplicável em toda a Comunidade.

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

- Numa segunda fase, no seguimento das disposições dos primeiro, segundo, terceiro e quarto travessões, a autoridade competente a quem compete conceder ou que concedeu a autorização de introdução no mercado deve ter em conta a certificação, a nova certificação ou a alteração da matéria-prima do antigéneo da vacina relativas ao ou aos medicamentos em causa.

## 2 - Medicamentos e precursores radiofarmacêuticos.

### 2.1. Medicamentos radiofarmacêuticos.

Para efeitos do presente capítulo, os pedidos fundamentados no n.º 1 do artigo 128.º requerem um dossiê completo no qual os seguintes pormenores serão incluídos:

#### Módulo 3.

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

Relativamente aos radionuclídeos, serão discutidas as reacções nucleares envolvidas. No que respeita aos geradores, devem ser considerados substâncias activas quer os radionuclídeos originais quer os seus produtos de decaimento.

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

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

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

e) Devem ser descritas a pureza radionuclídica e radio-química, bem como a actividade específica.

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

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

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

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

#### Módulo 4.

Reconhece-se poder existir toxicidade em relação à dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de medicamentos radiofarmacêuticos; no âmbito da terapêutica, trata-se da indicação pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos radiofarmacêuticos deve, por conseguinte, atender a requisitos relativos aos medicamentos e a questões de dosimetria de radiações. Deve documentar-se a exposição dos órgãos/tecidos às radiações. As estimativas da dose de radiação absorvida devem ser calculadas em conformidade com um sistema definido e internacionalmente reconhecido para um determinado modo de administração.

#### Módulo 5.

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

#### 2.2 - Precursores radiofarmacêuticos para efeitos de marcação.

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

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

#### Módulo 3.

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

#### Módulo 4.

No que respeita à toxicidade por dose única e por dose repetida, serão apresentados os resultados de estudos efectuados em conformidade com as disposições em matéria de boas práticas de laboratório estabelecidas no Decreto-Lei n.º 99/2000, de 30 de Maio, ou no Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de Maio, excepto se justificada a omissão desses mesmos resultados.

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

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

#### Módulo 5.

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

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

#### 3 - Medicamentos homeopáticos.

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação dos módulos 3 e 4 aos medicamentos homeopáticos, conforme definidos na alínea oo) do n.º 1 do artigo 3.º

#### Módulo 3.

As disposições do módulo 3 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o presente diploma, no registo de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 138.º, bem como aos documentos para a autorização de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 137.º, com as seguintes alterações.

## a) Terminologia.

A denominação latina da matéria-prima homeopática descrita no dossiê do pedido de autorização de introdução no mercado deve estar em conformidade com a denominação latina constante da Farmacopeia Europeia ou, na sua ausência, da Farmacopeia Portuguesa ou, na sua ausência, de uma farmacopeia oficial de um Estado membro.

Onde pertinente, devem ser indicadas a ou as denominações tradicionais usadas em cada Estado membro.

## b) Controlo das matérias-primas.

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

Os requisitos gerais de qualidade aplicam-se a todas as matérias-primas e matérias de base, bem como às fases intermediárias do processo de fabrico até à diluição final a incorporar no medicamento acabado. Se possível, realizar-se-á um doseamento se estiverem presentes componentes tóxicos e se a qualidade não puder ser controlada na diluição final a incorporar devido ao elevado grau de diluição. Cada fase do processo de fabrico, desde as matérias-primas até à diluição final a incorporar no produto acabado, deve ser descrita integralmente.

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

## c) Testes de controlo do produto acabado.

Os requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos homeopáticos acabados, devendo qualquer excepção ser devidamente justificada pelo requerente. Devem ser efectuados a identificação e o doseamento de todos os componentes relevantes em termos toxicológicos. Se se puder justificar o facto de não ser possível identificar e/ou dosear todos os componentes relevantes em termos toxicológicos, devido, por exemplo, à sua diluição no medicamento acabado, a qualidade deve ser demonstrada por uma validação completa do processo de fabrico e de diluição, conforme as normas em vigor no Estado membro sede do fabricante.

## d) Testes de estabilidade.

A estabilidade do medicamento acabado deve ser demonstrada. Os dados de estabilidade dos stocks homeopáticos são geralmente passíveis de transferência para as diluições/triturações obtidas a partir delas. Se não for possível a identificação ou o doseamento da substância activa devido ao grau de diluição, há que considerar os dados de estabilidade da forma farmacêutica.

## Módulo 4.

As disposições do módulo 4 aplicam-se ao registo de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 137.º, com as seguintes especificações.

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

## 4 - Medicamentos à base de plantas.

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

## Módulo 3.

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

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

(1) Substâncias e preparações à base de plantas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No que respeita à análise dos lotes, deve ser fornecida uma descrição dos lotes e os resultados das análises dos lotes da ou das substâncias e da ou das preparações à base de plantas, conforme aplicável, incluindo os das substâncias farmacopeicas.

Deve ser fornecida uma justificação para as especificações da ou das substâncias e das preparações à base de plantas, conforme aplicável.

Serão prestadas informações sobre os padrões e materiais de referência utilizados para os ensaios da ou das substâncias e da ou das preparações à base de plantas, conforme aplicável.

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

#### (2) Medicamentos à base de plantas.

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

#### 5 - Medicamentos órfãos.

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

- Quando um requerente de uma autorização de introdução no mercado para um medicamento órfão invocar as disposições do artigo 20.º e do ponto 1 da parte II do presente anexo (finalidade terapêutica já explorada), a utilização sistemática e documentada da substância em causa pode dizer respeito - como forma de derrogação - à utilização dessa substância de acordo com as disposições da legislação referida na alínea d) do n.º 3 do artigo 2.º

## PARTE IV

### Medicamentos de terapia avançada

Os medicamentos de terapia avançada baseiam-se em processos de fabrico que geram, como substâncias activas ou partes de substâncias activas, biomoléculas produzidas por transferência genética e/ou células biologicamente modificadas.

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

Aplicam-se os módulos 1 a 5. No caso dos organismos geneticamente modificados e da sua libertação deliberada no ambiente, deve atender-se especialmente à sua persistência no receptor e à possível replicação e/ou modificação dos organismos geneticamente modificados quando libertados no ambiente.

As informações relativas aos riscos ambientais devem ser apresentadas no anexo do módulo 1.

#### 1 - Medicamentos de terapia génica (de origem humana e xenogénica).

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

##### 1.1 - Diversidade dos medicamentos de terapia génica.

a) Medicamentos de terapia génica baseados em células alogénicas ou xenogénicas.

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

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

As células geneticamente modificadas pelo vector representam uma substância activa.

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

##### b) Medicamentos de terapia génica utilizando células humanas autólogas.

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

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado.

Estes produtos são preparados a partir de células de um doente individual. As células são então geneticamente modificadas utilizando um vector preparado antecipadamente, contendo o gene apropriado que foi preparado de antemão e que constitui a substância activa. A preparação é injectada de novo no doente e é destinada, por definição, a um único doente. Todo o processo de fabrico, desde a recolha das células do doente até à re-injecção no doente, deve ser considerado como uma única intervenção.

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

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

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

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

1.2 - Requisitos específicos no que respeita ao módulo 3.

Os medicamentos de terapia génica incluem:

- Ácido nucleico livre;
- Ácido nucleico complexado e vectores não virais;
- Vectores virais;
- Células geneticamente modificadas.

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

- Matérias primas: substâncias a partir das quais a substância activa é fabricada, como por exemplo, o gene em causa, os plasmídeos de expressão, os bancos de células e os lotes de vírus ou o vector não viral;

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

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

Deve ser dada especial atenção aos seguintes aspectos:

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

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

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

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

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

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

No caso de células de origem humana, devem ser indicadas características, tais como a idade, o sexo, os resultados de ensaios microbiológicos e virais, os critérios de exclusão e o país de proveniência.

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

- Origem dos animais;
- Sistema de criação de animais e cuidados;
- Animais transgénicos (métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido);
- Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores - Ensaios de detecção de agentes infecciosos;
- Instalações;
- Controlo das matérias-primas.

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

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

## 2 - Medicamentos de terapia celular somática (de origem humana e xenogénica).

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

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

Os medicamentos de terapia celular somática incluem:

- Células manipuladas com vista a modificar as suas propriedades imunológicas, metabólicas ou outras propriedades funcionais em aspectos qualitativos e quantitativos;
- Células separadas, seleccionadas e manipuladas e subsequentemente sujeitas a um processo de fabrico para se obter o produto acabado;
- Células manipuladas e combinadas com componentes não celulares (por exemplo, matrizes biológicas ou inertes ou dispositivos médicos) e que exercem a acção principal prevista no produto acabado;
- Derivados de células autólogas expressas in vitro em condições específicas de cultura;
- Células geneticamente modificadas ou manipuladas de outra forma para exprimir propriedades funcionais homólogas ou não homólogas anteriormente não expressas.

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

Tal como os outros medicamentos, serão identificados os três elementos do processo de fabrico:

- Matérias-primas: substâncias a partir dos quais se fabrica a substância activa, ou seja, órgãos, tecidos, fluidos corporais ou células;

- Substâncias activas: células manipuladas, lisados celulares, células em proliferação e células utilizadas juntamente com matrizes e dispositivos médicos inertes;

- Produto acabado: substância activa formulada no seu acondicionamento primário primário final para a utilização médica prevista.

a) Informações gerais sobre a ou as substâncias activas.

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

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

b) Informações relacionadas as substâncias de base da ou das substâncias activas.

1 - Células somáticas humanas.

Os medicamentos de terapia celular somática de origem humana são feitos a partir de um número definido (agregado) de células viáveis, que derivam de um processo de fabrico que começa quer ao nível dos órgãos ou tecidos retirados de um ser humano, quer a nível de um sistema de banco de células bem definido, onde o agregado de células provém de linhagem celular contínua. No caso de tecidos e células de origem humana, a sua dádiva, colheita e análise deve respeitar o disposto na lei e, na sua falta, na Directiva n.º 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana.

Para efeitos deste capítulo, entende-se por substância activa o agregado original de células humanas e por produto acabado o agregado original de células humanas formuladas para a utilização médica prevista.

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

(1) Órgãos, tecidos, fluidos corporais e células de origem humana Neste caso, devem ser indicadas as características tais como a idade, o sexo, o estado microbiológico, os critérios de exclusão e o país de proveniência.

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

(2) Sistemas de bancos de células.

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

(3) Substâncias auxiliares ou dispositivos médicos auxiliares.

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

## 2 - Células somáticas animais (xenogénicas).

Devem ser fornecidas informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

- Origem dos animais;
- Sistema de criação de animais e cuidados;
- Animais geneticamente modificados [métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido ou silenciado («knock out»)];
- Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores;
- Ensaio de detecção de agentes infecciosos, incluindo microorganismos transmitidos verticalmente (também retrovírus endógenos);
- Instalações;
- Sistemas de bancos de células;
- Controlo das substâncias de base e das matérias-primas.

a) Informações sobre o processo de fabrico da ou das substâncias activas e do produto acabado.

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

b) Caracterização da ou das substâncias activas.

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

c) Desenvolvimento farmacêutico do produto acabado.

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

d) Rastreabilidade.

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

3 - Requisitos específicos para os medicamentos de terapia génica e terapia celular somática (de origem humana e xenogénica) no que respeita aos módulos 4 e 5.

### 3.1 - Módulo 4.

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

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

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

### 3.2 - Módulo 5.

A eficácia dos medicamentos de terapia avançada deve ser demonstrada conforme descrito no módulo 5.

No entanto, no caso de certos medicamentos e de certas indicações terapêuticas, pode não ser possível realizar ensaios clínicos convencionais. Qualquer desvio das normas orientadoras existentes deve ser justificado no módulo 2.

O desenvolvimento clínico dos medicamentos de terapia avançada comporta certas características especiais associadas à natureza complexa e lábil das substâncias activas. Requer considerações adicionais ligadas a questões de viabilidade, proliferação, migração e diferenciação das células (terapia celular somática) devido às circunstâncias clínicas especiais em que os medicamentos são utilizados ou devido ao modo de acção especial por expressão génica (terapia génica somática).

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

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

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

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

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

A avaliação da eficácia e segurança de um medicamento de terapia avançada deve incluir uma descrição e uma avaliação cuidadosas do procedimento terapêutico no seu conjunto, incluindo modos de administração especiais (tais como a transfecção de células *ex vivo*, a manipulação de células *in vitro* ou a utilização de técnicas

intervencionais) e a análise dos possíveis regimes associados (incluindo tratamentos imunossuppressores, antivirais e citotóxicos).

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

### 3.2.2 - Segurança.

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

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

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

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

O uso de certos medicamentos de terapia avançada celular somática pode ter de se limitar, temporária ou permanentemente, a estabelecimentos que tenham uma experiência e instalações devidamente documentadas para permitir um acompanhamento adequado da segurança dos doentes.

Pode ser necessária uma abordagem semelhante para certos medicamentos de terapia génica a que está associado um risco potencial de agentes infecciosos capazes de replicação.

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

Se aplicável, o requerente deve apresentar um plano detalhado de gestão dos riscos que abranja os dados clínicos e laboratoriais do doente, os dados epidemiológicos emergentes e, se pertinente, os dados provenientes de amostras em arquivo de tecidos do dador e do receptor. Este sistema é necessário para garantir a rastreabilidade do medicamento e uma resposta rápida a acontecimentos adversos com padrões suspeitos.

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

Para efeitos do presente anexo, por xenotransplantação entende-se qualquer procedimento que envolva o transplante, o implante ou a perfusão num receptor humano de tecidos ou órgãos vivos retirados de animais, ou de fluidos, células, tecidos ou órgãos do corpo humano que entraram em contacto ex vivo com células, tecidos ou órgãos animais vivos.

Deve ser dado ênfase especial às matérias-primas.

A este respeito, devem ser fornecidas, de acordo com directrizes específicas, informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

- Origem dos animais;
- Sistema de criação de animais e cuidados;

- Animais geneticamente modificados (métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido ou anulado («knock out»);
- Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores;
- Testes de detecção de agentes infecciosos;
- Instalações;
- Controlo das matérias-primas;
- Rastreabilidade.

## ANEXO II

### **Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano**

1 - A estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano integra:

- a) O serviço responsável pelas actividades de farmacovigilância do INFARMED;
- b) As unidades de farmacovigilância a que se refere o n.º 4;
- c) Os profissionais de saúde a que se refere o n.º 5;
- d) Os serviços de saúde;
- e) Os titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos.

2 - No âmbito das suas actividades de coordenação do Sistema, compete ao INFARMED, designadamente:

- a) Receber, avaliar e emitir informação sobre suspeitas de reacções adversas a medicamentos;
- b) Definir, delinear e desenvolver sistemas de informação e as bases de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância;
- c) Validar a informação contida nas bases de dados de reacções adversas;
- d) Superintender e coordenar as actividades das unidades e delegados de farmacovigilância;
- e) Colaborar com os centros nacionais de farmacovigilância de outros países, em particular com os dos Estados membros, a Agência e a Organização Mundial de Saúde nas atribuições referentes a esta área;
- f) Realizar e coordenar estudos sobre a segurança de medicamentos;
- g) Proceder à troca de informação com organismos internacionais na área da farmacovigilância e representar o Sistema Nacional de Farmacovigilância perante aqueles organismos;
- h) Informar os titulares de autorização de introdução no mercado de medicamentos sobre notificações de suspeitas de reacções adversas que envolvam os seus medicamentos;
- i) Promover a formação na área da farmacovigilância;
- j) Colaborar com outras entidades públicas ou privadas, designadamente universidades, em actividades relevantes para esta área.

3 - No âmbito das suas competências, o serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED deve assegurar, em especial, a interacção adequada com os profissionais de saúde e com os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos, no que toca à divulgação do perfil de segurança dos medicamentos e às acções a desenvolver por força de novos dados de segurança relativos aos medicamentos respectivos.

4 - As unidades de farmacovigilância são entidades especialmente vocacionadas para a área da farmacologia e da farmacoepidemiologia, designadamente

estabelecimentos universitários e hospitalares e unidades prestadoras de cuidados de saúde primários, ou entidades a eles associadas.

4.1 - As unidades de farmacovigilância integram-se no Sistema através da celebração de protocolos de colaboração ou contratos de prestação de serviços com o INFARMED, nos termos previstos no n.º 4.3.

4.2 - Incumbe às unidades de farmacovigilância:

a) A recepção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reacções adversas, incluindo o processo de determinação do nexo de causalidade, garantindo a estrita confidencialidade dos dados;

b) A divulgação e promoção da notificação de suspeitas de reacções adversas na área geográfica que lhes for adstrita;

c) A apresentação de propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do Sistema;

d) A elaboração e apresentação periódica ao INFARMED do resultado das actividades referidas nas alíneas anteriores;

e) A colaboração com o serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED na preparação de informação relevante para distribuir a outras unidades regionais ou às autoridades internacionais, bem como na realização de acções de formação no âmbito da farmacovigilância;

f) A comunicação ao serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED das notificações de suspeitas de reacções adversas de que tenham conhecimento ou que hajam recebido nos termos da alínea a).

4.3 - Os protocolos de cooperação e os contratos referidos no n.º 4.1. devem identificar, obrigatoriamente:

a) O prazo da respectiva vigência, que não deve exceder os três anos;

b) As responsabilidades financeiras a cargo do INFARMED para a sua instalação e funcionamento, como contrapartida pela realização das actividades previstas;

c) A área geográfica adstrita a cada unidade de farmacovigilância, bem como a sua articulação com as unidades prestadoras de cuidados de saúde dessa área, designadamente no que toca à disponibilização de pessoal;

d) O programa de actividades a desenvolver por cada unidade de farmacovigilância;

e) Os mecanismos de garantia da confidencialidade dos dados recolhidos;

f) O procedimento e o prazo da comunicação a que se refere a alínea f) do n.º 4.2.;

g) Os procedimentos de monitorização, validação e avaliação dos dados.

4.3.1 - Se os contratos forem celebrados com entidades também elas sujeitas ao regime de realização de despesas estabelecido no Decreto-Lei n.º 197/99, de 8 de Junho, à contratação aplica-se a alínea f) do n.º 1 do artigo 77.º do referido diploma.

4.4 - Os membros das unidades de farmacovigilância estão sujeitos às obrigações de imparcialidade e confidencialidade relativamente aos assuntos de que tenham conhecimento no exercício das suas funções.

4.5 - Os membros das unidades de farmacovigilância não devem ter interesses financeiros, ou outros, na indústria farmacêutica que possam afectar a imparcialidade no exercício das funções que lhes são cometidas.

4.6 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, os membros das unidades de farmacovigilância declaram e registam, no INFARMED, quaisquer interesses patrimoniais ou não patrimoniais que tenham na indústria farmacêutica.

4.7 - Sem prejuízo do estabelecido nos números anteriores, nenhum membro das unidades de farmacovigilância deve intervir em processo ou procedimento relacionado com empresa farmacêutica na qual tenha interesse directo ou indirecto.

4.8 - No exercício das suas funções, as unidades de farmacovigilância devem actuar com independência científica.

5 - Os delegados de farmacovigilância são profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, a quem compete, no âmbito da estrutura de saúde a que pertencam:

a) Divulgar, junto dos profissionais de saúde, o Sistema;

b) Promover, junto dos profissionais de saúde da estrutura a que pertençam, o envio às unidades de farmacovigilância ou ao serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED das notificações de suspeitas de reacções adversas de que estes tenham conhecimento.

5.1 - Nas instituições e serviços de saúde pertencentes ao SNS mas não constituídos em unidades de farmacovigilância poderão existir delegados de farmacovigilância designados pelos respectivos órgãos de gestão, a quem competirá exercer as funções previstas no número anterior.

5.2 - Os delegados de farmacovigilância exercem uma actividade de interesse público, em articulação com as unidades de farmacovigilância ou com o serviço responsável de farmacovigilância do INFARMED.

5.3 - As regras relativas ao acesso e ao exercício das funções de delegado de farmacovigilância serão definidas por despacho do Ministro da Saúde.

6 - Os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, devem comunicar, tão rápido quanto possível, às unidades de farmacovigilância ou ao serviço responsável de farmacovigilância do INFARMED, quando aquelas não existam, as reacções adversas e as suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

7 - O titular de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento deve dispor, em relação ao território nacional, de um responsável pela farmacovigilância que, de forma contínua e permanente, assegure o cumprimento das obrigações e assuma as responsabilidades previstas na lei.

7.1 - A identidade do responsável pela farmacovigilância em Portugal deve ser transmitida ao INFARMED.

7.2 - Juntamente com a identidade, o titular da autorização de introdução no mercado deve transmitir ao INFARMED os seguintes elementos, relativamente ao responsável pela farmacovigilância: curriculum vitae assinado pelo próprio, morada, telefone de contacto permanente, durante as vinte e quatro horas de cada dia, número de telefax e endereço de correio electrónico.

8 - O INFARMED, em cooperação com outros Estados membros e com a Comissão Europeia, colabora com a Agência na criação de uma rede de processamento de dados para facilitar o intercâmbio de dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos introduzidos no mercado comunitário, permitindo a partilha simultânea da informação obtida pelas autoridades da Comunidade Europeia.

8.1 - Através do recurso à rede prevista no n.º 8, o INFARMED deve assegurar que as notificações de suspeitas de reacções adversas graves sejam prontamente comunicadas à Agência e ao titular da autorização de introdução no mercado, num prazo não superior a quinze dias após a data de notificação.

8.2 - Os requisitos técnicos para a transmissão electrónica de dados de farmacovigilância, nomeadamente no que se refere à recolha, verificação e apresentação das notificações de reacções adversas, obedecerão aos formatos internacionalmente aprovados, no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização, e à terminologia médica internacionalmente aprovada (MedDRA).

ANEXO III  
ALTERAÇÕES MENORES

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
1 — Alteração do nome ou da morada do titular da autorização de introdução no mercado Condição — o titular da autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade jurídica.	IA
2 — Alteração do nome (denominação comercial ou de fantasia) de um medicamento Condição — o nome não se pode confundir com os nomes de outros medicamentos já existentes ou com a denominação comum.	IB
3 — Alteração do nome de uma substância activa Condição — a substância activa deve permanecer inalterada.	IA
4 — Alteração do nome ou da morada do fabricante da substância activa, no caso de não existir um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia Condição — o local de fabrico deve permanecer inalterado.	IA
5 — Alteração do nome ou da morada do fabricante do produto acabado Condição — o local de fabrico deve permanecer inalterado.	IA
6 — Alteração do código ATC ou da Classificação Farmacoterapêutica Nacional Condição — alteração após a autorização ou a rectificação do código ATC pela OMS.	IA
7 — Substituição ou adição de um local de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do produto acabado:	
a) Acondicionamento secundário para todos os tipos de formas farmacêuticas — condições: 1, 2 (v. infra)	IA
b) Local de acondicionamento primário:	
1) Formas farmacêuticas sólidas, por exemplo, comprimidos e cápsulas — condições: 1, 2, 3, 5	IA IB
2) Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas — condições: 1, 2, 3, 5	IB
3) Formas farmacêuticas líquidas (suspensões, emulsões) — condições: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Todos os restantes processos de fabrico, excepto libertação de lotes — condições: 1, 2, 4, 5	IB
Condições:	
1) Inspecção satisfatória realizada nos últimos três anos pelos serviços de inspecção de um Estado membro ou de um país onde vigore um acordo de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico com a Comunidade Europeia.	
2) Local com autorização expressa (para fabricar a forma farmacêutica ou o medicamento em causa).	
3) O medicamento em causa não é um medicamento estéril.	
4) Existência de um plano de validação, ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico no novo local, de acordo com o protocolo aprovado, com pelo menos três lotes constituídos à escala de produção.	
5) O medicamento em causa não é um medicamento biológico.	

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>8 — Alteração ao sistema de libertação dos lotes e de ensaios de controlo da qualidade do produto acabado:</p> <p><i>a)</i> Substituição ou adição de um local onde os ensaios/o controlo dos lotes se efectuam — condições: 2, 3, 4 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Substituição ou adição de um fabricante responsável pela libertação dos lotes:</p> <p>1) Excluindo ensaios/controlo de lotes — condições: 1,</p> <p>2) Incluindo ensaios/controlo de lotes — condições: 1, 2, 3, 4 .</p> <p>Condições:</p> <p>1) O fabricante responsável pela libertação dos lotes deve estar estabelecido no EEE.</p> <p>2) O local está devidamente autorizado.</p> <p>3) O medicamento em causa não é um medicamento biológico.</p> <p>4) A transferência de métodos analíticos do antigo para o novo local ou o novo laboratório de ensaios foi concluída com êxito.</p> <p>9 — Supressão de um local de fabrico (incluindo locais de fabrico de substâncias activas, de produtos intermédios ou acabados, locais de acondicionamento, instalações do fabricante responsável pela libertação dos lotes, locais de realização do controlo dos lotes)</p> <p>Condição: nenhuma.</p>	<p>IA</p> <p>IA</p> <p>IA</p> <p>IA</p>
<p>10 — Alteração menor do processo de fabrico da substância activa</p> <p>Condições:</p> <p>1) Não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades físico-químicas da substância activa.</p> <p>2) A substância activa não é uma substância biológica.</p> <p>3) Não há alteração da via de síntese, ou seja, permanecem inalterados todos os produtos intermédios. No caso dos medicamentos à base de plantas, a origem geográfica, a produção de substâncias derivadas de plantas e o processo de fabrico permanecem inalterados.</p>	<p>IB</p>
<p>11 — Alteração da dimensão dos lotes da substância activa ou do produto intermédio:</p> <p><i>a)</i> Aumento até 10 vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado — condições: 1, 2, 3, 4 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Redução de escala — condições: 1, 2, 3, 4, 5</p> <p><i>c)</i> Aumento superior a 10 vezes da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado — condições: 1, 2, 3, 4</p> <p>Condições:</p> <p>1) As alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento de escala como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes.</p> <p>2) Para a dimensão proposta para os lotes, devem estar disponíveis os resultados analíticos de, pelo menos, dois ensaios realizados de acordo com as especificações.</p> <p>3) A substância activa não é uma substância biológica.</p> <p>4) A alteração não afecta a reprodutibilidade do processo.</p> <p>5) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.</p>	<p>IA</p> <p>IA</p> <p>IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>12 — Alteração da especificação relativa a uma substância activa ou às matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa:</p> <p><i>a)</i> Limites de especificação mais estreitos: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3</p> <p><i>b)</i> Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação de:</p> <p>1) Uma substância activa — condições: 2, 4, 5</p> <p>2) Matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes utilizados no processo de fabrico de uma substância activa — condições: 2, 4</p> <p>Condições:</p> <p>1) A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).</p> <p>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.</p> <p>3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p>5) A substância activa não é uma substância biológica.</p> <p>13 — Alteração do procedimento analítico relativo a uma substância activa ou às matérias-primas, produto intermédio ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa:</p> <p><i>a)</i> Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3, 5 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou a adição de um procedimento analítico — condições: 2, 3, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <p><i>a)</i> O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método); não se detectam quaisquer impurezas novas.</p> <p><i>b)</i> Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.</p> <p><i>c)</i> Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</p> <p><i>d)</i> Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p><i>e)</i> A substância activa, as matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes não são substâncias biológicas.</p>	<p>IA IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IA</p> <p>IB</p>
<p>14 — Alteração do fabricante da substância activa ou das matérias-primas, produto intermédio ou reagentes do processo de fabrico da substância activa, na ausência de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia:</p> <p><i>a)</i> Alteração do local de um fabricante já aprovado (substituição ou adição) — condições: 1, 2, 4 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Novo fabricante (substituição ou adição) — condições: 1, 2, 3, 4</p>	<p>IB</p> <p>IB</p>



Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações acordadas continuam a ser observadas.</li> <li>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.</li> <li>3) A substância activa não é uma substância biológica.</li> </ol> <p>18 — Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Observar as mesmas características funcionais do excipiente.</li> <li>2) O perfil de dissolução do novo produto, determinado através de um mínimo de dois lotes à escala piloto, é comparável ao antigo (não há diferenças significativas no que diz respeito à comparabilidade, cf. norma orientadora sobre biodisponibilidade e bioequivalência, anexo II). Para os medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto deve ser comparável ao antigo.</li> <li>3) Nenhum excipiente novo deve incluir o uso de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais seja necessária uma avaliação de dados de segurança vírica.</li> <li>4) Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica.</li> </ol>	IB
<ol style="list-style-type: none"> <li>5) Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou lotes à escala de produção; os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão imediatamente transmitidos à autoridade competente, caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).</li> </ol> <p>19 — Alteração da especificação de um excipiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Limites de especificação mais estreitos: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3</li> <li>b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação — condições: 2, 4, 5</li> </ol> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).</li> <li>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.</li> <li>3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.</li> <li>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</li> <li>5) A alteração não diz respeito a adjuvantes das vacinas ou a excipientes de origem biológica.</li> </ol>	IA IB IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>20 — Alteração do procedimento analítico de um excipiente:</p> <p><i>a)</i> Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3, 5 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a um excipiente biológico — condições: 1, 2, 3</p> <p><i>c)</i> Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição por um novo procedimento analítico — condições: 2, 3, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <p>1) O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método); não se detectam quaisquer impurezas novas.</p> <p>2) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.</p> <p>3) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p>5) O excipiente não é um excipiente biológico.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>21 — Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente:</p> <p><i>a)</i> Por um fabricante actualmente aprovado — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Por um novo fabricante (substituição ou adição):</p> <p>1) Substância esterilizada — condições: 1, 2, 3</p> <p>2) Outras substâncias — condições: 1, 2, 3</p> <p>Condições:</p> <p>1) As especificações para libertação do produto acabado e as especificações relativas ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas.</p> <p>2) Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.</p> <p>3) O processo de fabrico do excipiente não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja exigida uma avaliação dos dados relativos à segurança vírica.</p> <p>22 — Apresentação de um certificado de conformidade de EET da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente — por um fabricante actualmente aprovado ou por um novo fabricante (substituição ou adição) — condição: nenhuma</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IA</p> <p>IA</p>
<p>23 — Alteração da origem de um excipiente ou reagente, passando de material de risco em matéria de TSE para material vegetal ou sintético:</p> <p><i>a)</i> Excipiente ou reagente utilizado no fabrico de uma substância activa biológica ou no fabrico de um produto acabado que contenha uma substância activa biológica — condição: 1 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Outros casos — condição: 1</p> <p>Condição:</p> <p>1) As especificações de libertação do excipiente e do fim do prazo de validade do produto acabado e do excipiente permanecem inalteradas.</p> <p>24 — Alteração na síntese ou na recuperação de fabrico de um excipiente que não consta da Farmacopeia (quando descrita no processo)</p>	<p>IB</p> <p>IA</p> <p>IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) As especificações não são afectadas negativamente; não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades físico-químicas.</li> <li>2) O excipiente não é uma substância biológica.</li> </ol> <p>25 — Alteração destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Portuguesa ou, quando aplicável, na Farmacopeia de outro Estado membro:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Alteração da especificação ou especificações de uma substância que, anteriormente, não constava na Farmacopeia para cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Portuguesa ou, qd aplicável, na Farmacopeia de outro Estado membro: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Substância activa — condições: 1, 2 (v. infra)</li> <li>2) Excipiente — condições: 1, 2</li> </ol> </li> <li>b) Alteração para fins de conformidade com a actualização da monografia aplicável constante da Farmacopeia Europeia na Farmacopeia Portuguesa ou, quando aplicável, na Farmacopeia de outro Estado membro: <ol style="list-style-type: none"> <li>i) Substância activa — condições: 1, 2</li> <li>ii) Excipiente — condições: 1, 2</li> </ol> </li> </ol>	<p>IB</p> <p>IB</p> <p>IA</p> <p>IA</p>
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Alteração destinada exclusivamente a cumprir o disposto na Farmacopeia.</li> <li>2) Especificações (suplementares à farmacopeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.</li> </ol> <p>26 — Alteração das especificações relativas ao acondicionamento primário do produto acabado:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Limites de especificação mais estreitos: <p>Condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>Condições: 2,</p> </li> <li>b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação — condições: 2, 4</li> </ol>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, efectuado durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).</li> <li>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.</li> <li>3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.</li> <li>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</li> </ol> <p>27 — Alteração do procedimento analítico relativo ao acondicionamento primário do produto acabado:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</li> <li>b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou a adição de um novo procedimento analítico — condições: 2, 3, 4</li> </ol>	<p>IA</p> <p>IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método).</li> <li>2) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis.</li> <li>3) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</li> <li>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</li> </ol>	
<p>28 — Alteração de qualquer parte do material de acondicionamento (primário) que não esteja em contacto com a formulação do produto acabado (por exemplo, cor das cápsulas de tipo <i>flip-off</i>, anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protector das agulhas)</p> <p>Condição — a alteração não se refere a uma componente fundamental do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado.</p>	IA
<p>29 — Alteração na composição qualitativa e ou quantitativa do material de acondicionamento primário:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas — condições: 1, 2, 3, 4 (v. infra)</li> <li>b) Todas as restantes formas farmacêuticas: Condições: 1, 2, 3, 4 Condições: 1, 3, 4</li> </ol>	IB  IA IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) O produto em causa não é um produto biológico ou esterilizado.</li> <li>2) A alteração diz apenas respeito ao mesmo tipo e material de acondicionamento (por exemplo, de uma embalagem de blister para outra embalagem de <i>blister</i>).</li> <li>3) O material de acondicionamento proposto deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes.</li> <li>4) Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).</li> </ol>	
<p>30 — Alteração (substituição, adição ou supressão) do fornecedor de componentes ou dispositivos de acondicionamento (se mencionados no processo), estando excluídos dispositivos espaçadores para inaladores de válvula doseadora:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Supressão de um fornecedor — condição: 1 (v. infra)</li> <li>b) Substituição ou adição de um fornecedor — condições: 1, 2, 3, 4</li> </ol>	IA IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Não há qualquer supressão de um componente ou de um dispositivo de acondicionamento.</li> <li>2) A composição quantitativa e qualitativa das componentes/dos dispositivos de acondicionamento permanece inalterada.</li> <li>3) As especificações e os métodos de controlo da qualidade são, pelo menos, equivalentes.</li> <li>4) O método e as condições de esterilização permanecem inalterados, se aplicável.</li> </ol> <p>31 — Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do medicamento:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Limites mais estreitos dos controlos em processo: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3</li> <li>b) Adição de novos ensaios e limites — condições: 2, 4</li> </ol> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).</li> <li>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.</li> <li>3) Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.</li> <li>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</li> </ol> <p>32 — Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Aumento de 10 vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado — condições: 1, 2, 3, 4, 5 (v. infra)</li> <li>b) Redução de escala até 10 vezes — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6</li> <li>c) Outras situações — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</li> </ol> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) A alteração não afecta a reprodutibilidade e ou a consistência do produto.</li> <li>2) A alteração diz apenas respeito às formas farmacêuticas orais de libertação imediata clássicas e a formas líquidas não esterilizadas.</li> <li>3) As alterações dos métodos de fabrico e ou de controlos durante o fabrico são apenas as exigidas por uma alteração da dimensão dos lotes, como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões distintas.</li> <li>4) Existência de um plano de validação ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico de acordo com o protocolo aprovado, com pelo menos três lotes da nova dimensão proposta, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.</li> </ol>	<p>IA IB IB</p> <p>IA IA IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
5) Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica. 6) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. 7) Foram iniciados estudos de estabilidade relevantes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala piloto ou em lote à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).	
33 — Alteração menor do fabrico do produto acabado Condições: 1) O princípio geral de fabrico permanece inalterado. 2) O novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia. 3) O medicamento não contém uma substância activa biológica. 4) Em caso de alteração do processo de esterilização, a alteração diz apenas respeito a um ciclo da Farmacopeia clássica. 5) Foram iniciados estudos de estabilidade relevantes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala piloto ou em lote à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).	IB
34 — Alteração do sistema de coloração ou aromatização utilizado actualmente no produto acabado: a) Redução ou supressão de um ou mais componentes do: 1) Sistema de coloração — condições: 1, 2, 3, 4 (v. infra) 2) Sistema de aromatização — condições: 1, 2, 3, 4 b) Aumento, adição ou substituição de um ou mais componentes do: 1) Sistema de coloração — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6 2) Sistema de aromatização — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA IA IB IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica, ou seja, tempo de desagregação, perfil de dissolução.</li> <li>2) Qualquer ajustamento menor da formulação, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na formulação do produto acabado.</li> <li>3) A especificação do produto acabado foi actualizada apenas no que diz respeito ao aspecto/odor/sabor e, se for caso disso, à supressão ou à adição de um ensaio de identificação.</li> <li>4) Foram iniciados estudos de estabilidade (a longo prazo e acelerados) de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou em lotes à escala de produção. Os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). Além disso, devem realizar-se ensaios de fotoestabilidade, se aplicável.</li> <li>5) Quaisquer componentes novos devem cumprir o disposto nas normas aplicáveis (por exemplo, o Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, e o Decreto-Lei n.º 94/98, de 15 de Abril, relativo aos corantes, e a Portaria n.º 620/90, de 3 de Agosto, na sua redacção actual, relativa aos aromatizantes).</li> <li>6) Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal no processo para os quais seja necessária uma avaliação em matéria de segurança vírica ou de cumprimento da actual norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários.</li> </ol>	
<p>35 — Alteração do peso do revestimento dos comprimidos ou alteração do peso do invólucro das cápsulas:</p>	
<p><i>a)</i> Formas farmacêuticas orais de libertação imediata — condições: 1, 3, 4 (v. infra)</p>	IA
<p><i>b)</i> Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada — condições: 1, 2, 3, 4 .</p>	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) O perfil de dissolução do novo produto, determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala piloto, é comparável ao antigo. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desintegração do novo produto deve ser comparável ao antigo.</li> <li>2) O revestimento não constitui um factor crítico para o mecanismo de libertação.</li> </ol>	

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
3) A especificação do produto acabado foi apenas actualizada, se aplicável, no que respeita ao peso e às dimensões. 4) Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou à escala de produção, os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).	
36 — Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho: <i>a)</i> Formas farmacêuticas esterilizadas e medicamentos biológicos — condições: 1, 2, 3 (v. infra) <i>b)</i> Outras formas farmacêuticas — condições: 1, 2, 3 Condições: 1) Não há alteração da composição quantitativa ou qualitativa do recipiente. 2) A alteração não se refere a uma componente fundamental do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado. 3) Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto (três, no caso de medicamentos biológicos) ou lotes à escala de produção e os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses (seis meses, no caso de medicamentos biológicos) estão à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).	IB IA
37 — Alteração da especificação do produto acabado: <i>a)</i> Limites de especificação mais estreitos: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3 <i>b)</i> Adição de um novo parâmetro de ensaio — condições: 2, 4, 5 Condições: 1) A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II). 2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico. 3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados. 4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora. 5) O procedimento analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento.	IA IB IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>38 — Alteração do procedimento analítico do produto acabado:</p> <p><i>a)</i> Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3, 4, 5 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico — condições: 1, 2, 3, 4 .</p> <p><i>c)</i> Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição ou a adição de um novo procedimento analítico — condições: 2, 3, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método).</li> <li>2) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.</li> <li>3) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</li> <li>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</li> <li>5) O procedimento analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento.</li> </ol> <p>39 — Alteração ou adição da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranhuras/marcações de partição) de comprimidos ou da marcação gráfica de cápsulas, incluindo substituição ou adição de tintas utilizadas na marcação do produto</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) As especificações do produto acabado de libertação e de fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito ao aspecto).</li> <li>2) Qualquer tinta nova deve cumprir o disposto na legislação farmacêutica aplicável.</li> </ol>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IA</p>
<p>40 — Alteração das dimensões dos comprimidos, cápsulas, supositórios ou pessários sem alteração da sua composição quantitativa ou qualitativa nem do seu peso médio:</p> <p><i>a)</i> Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada e comprimidos com ranhura — condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Todos os restantes comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários — condições: 1, 2</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) O perfil de dissolução do produto reformulado é comparável ao antigo. Para os medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto deve ser comparável ao antigo.</li> <li>2) As especificações do produto acabado de libertação e de fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto as dimensões).</li> </ol>	<p>IB</p> <p>IA</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>41 — Alteração da dimensão da embalagem do produto acabado:</p> <p><i>a)</i> Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) de uma embalagem:</p> <p>1) A alteração insere-se no intervalo das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens — condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p>2) A alteração não se insere no intervalo das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens — condições: 1, 2</p> <p><i>b)</i> Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de produtos multidose não parentéricos—condições: 1, 2</p> <p>Condições:</p> <p>1) A nova dimensão da embalagem deve ser coerente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.</p> <p>2) O material de acondicionamento primário permanece inalterado.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>42 — Alteração de:</p> <p><i>a)</i> Prazo de validade do produto acabado:</p> <p>1) Embalagem comercial fechada — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>2) Após a abertura inicial — condições: 1, 2</p> <p>3) Após diluição ou reconstituição — condições: 1, 2</p> <p><i>b)</i> Condições de armazenamento do produto acabado ou do produto diluído/reconstituído — condições: 1, 2, 4</p> <p>Condições:</p> <p>1) Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações relevantes acordadas continuam a ser observadas.</p> <p>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.</p> <p>3) O prazo de validade não excede cinco anos.</p> <p>4) O produto em causa não é um medicamento biológico.</p>	<p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>43 — Adição, substituição ou supressão de um dispositivo de medição ou administração que não faça parte integrante do acondicionamento primário (excluem-se os dispositivos espaçadores para inaladores de válvula doseadora):</p> <p>1) Adição ou substituição— condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p>2) Supressão — condição: 3</p> <p>Condições:</p> <p>1) O dispositivo de medição proposto deve administrar com precisão a dose necessária do produto em causa, em conformidade com a posologia aprovada. Devem estar disponíveis os resultados desses estudos.</p> <p>2) O novo dispositivo é compatível com o medicamento.</p> <p>3) O medicamento continua a ser administrado com precisão.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p>
<p>44 — Alteração do resumo das características de um medicamento essencialmente similar, na sequência de uma decisão da Comissão Europeia relativa a uma arbitragem para um medicamento original, em conformidade com o artigo 30.o da Directiva n.º 2001/83/CE</p>	<p>IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
Condições: 1) O resumo das características do medicamento proposto é idêntico, nos pontos aplicáveis, ao resumo anexo à decisão da Comissão Europeia relativa ao procedimento de arbitragem para o medicamento original. 2) O pedido deve ser submetido no prazo de 90 dias após a publicação da decisão da Comissão Europeia.	

## ANEXO IV

### Extensão

As alterações que a seguir se enumeram devem considerar-se como um pedido de «extensão», tal como previsto na alínea t) do n.º 1 artigo 3.º e no n.º 1 do artigo 32.º do presente diploma.

O pedido de extensão de autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano deve manter o mesmo nome do medicamento existente, salvaguardando-se a possibilidade de apresentar um pedido novo, distinto e completo de autorização de introdução no mercado relativa a um medicamento que já tenha sido autorizado com um nome e um resumo das características do medicamento diferentes.

Alterações que exigem um pedido de extensão.

1 - Alterações da ou das substâncias activas:

*i)* Substituição da substância ou das substâncias activas por um sal ou éster diferente (complexo/derivado) (com a mesma parte activa terapêutica) em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;

*ii)* Substituição por um outro isómero ou por uma mistura de isómeros diferente, ou de uma mistura por um único isómero (por exemplo, de uma mistura racémica por um único enantiómero), em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;

*iii)* Substituição de uma substância biológica ou de um produto biotecnológico por outro com uma estrutura molecular ligeiramente diferente; alteração do vector utilizado para produzir o antigénio/material de origem, incluindo um novo banco principal de células de origem diferente, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;

*iv)* Novo ligando ou mecanismo de acoplamento de medicamentos radiofármacos;

*v)* Alteração do solvente de extracção ou do rácio do fármaco à base de plantas na preparação medicamentosa à base de plantas em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente.

2 - Alteração da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração:

*i)* Alteração da biodisponibilidade;

*ii)* Alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação;

*iii)* Alteração ou introdução de uma nova dosagem;

*iv)* Alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica;

*v)* Alteração ou introdução de uma nova via de administração (no que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, intravenosa, intramuscular, subcutânea e outras).