Este texto constitui um instrumento de documentação e não tem qualquer efeito jurídico. As Instituições da União não assumem qualquer responsabilidade pelo respetivo conteúdo. As versões dos atos relevantes que fazem fé, incluindo os respetivos preâmbulos, são as publicadas no Jornal Oficial da União Europeia e encontram-se disponíveis no EUR-Lex. É possível aceder diretamente a esses textos oficiais através das ligações incluídas no presente documento

►**B**

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) N.º 520/2012 DA COMISSÃO

de 19 de junho de 2012

relativo à realização das atividades de farmacovigilância previstas no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(JO L 159 de 20.6.2012, p. 5)

Alterado por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
►**M1**	Regulamento de Execução (UE) 2025/1466 da Comissão de 22 de julho de 2025	L 1466	1	23.7.2025

▼B

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) N.º 520/2012 DA COMISSÃO

de 19 de junho de 2012

relativo à realização das atividades de farmacovigilância previstas no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

CAPÍTULO I

Dossiê principal do sistema de farmacovigilância

Artigo 1.º

Estrutura do dossiê principal do sistema de farmacovigilância

1. As informações contidas no dossiê principal do sistema de farmacovigilância devem ser exatas e refletir o sistema de farmacovigilância em vigor.

2. O titular da autorização de introdução no mercado pode utilizar sistemas de farmacovigilância distintos para categorias de medicamentos diferentes, se adequado. Cada um desses sistemas deve ser descrito num dossiê principal do sistema de farmacovigilância separado.

Todos os medicamentos para os quais o titular da autorização de introdução no mercado tenha obtido uma autorização de introdução no mercado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE ou com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 devem ser abrangidos por um dossiê principal do sistema de farmacovigilância.

Artigo 2.º

Conteúdo do dossiê principal do sistema de farmacovigilância

O dossiê principal do sistema de farmacovigilância deve conter, pelo menos, os elementos seguintes:

1. As seguintes informações relativas à pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância:

   a) Uma descrição das responsabilidades que demonstre que a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância dispõe de autoridade suficiente sobre o sistema de farmacovigilância para promover, manter e melhorar a conformidade com as tarefas e responsabilidades de farmacovigilância;

   b) Um *curriculum vitae* resumido da pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância, incluindo prova do registo na base de dados Eudravigilance;

   c) As informações de contacto da pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância;

   d) Informações pormenorizadas sobre o procedimento a seguir em caso de ausência da pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância;

   e) As responsabilidades da pessoa de contacto a nível nacional para as questões de farmacovigilância, caso tenha sido nomeada em conformidade com o artigo 104.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, bem como as suas informações de contacto.

▼B

2. Uma descrição da estrutura organizacional do titular da autorização de introdução no mercado, incluindo a lista dos locais onde são realizadas as seguintes atividades de farmacovigilância: recolha e avaliação de relatórios de segurança de casos individuais, registo de casos na base de dados de segurança, elaboração dos relatórios periódicos de segurança, deteção e análise de sinais, gestão do plano de gestão do risco, gestão de estudos pré e pós-autorização e gestão das alterações por motivos de segurança aos termos da autorização de introdução no mercado.

3. Uma descrição da localização, funcionalidade e responsabilidade operacional dos sistemas informáticos e bases de dados utilizados para receber, coligir, registar e notificar informações de segurança, assim como uma avaliação da sua adequação aos fins previstos.

4. Uma descrição do tratamento e registo dos dados e dos processos utilizados para cada uma das seguintes atividades de farmacovigilância:

   a) Monitorização contínua da relação benefício-risco do(s) medicamento(s), os resultados dessa monitorização e o processo de tomada de decisão para a adoção das medidas adequadas;

   b) Funcionamento dos sistemas de gestão do risco e da monitorização dos resultados das medidas de minimização do risco;

   c) Recolha, avaliação e comunicação de relatórios de segurança de casos individuais;

   d) Elaboração e apresentação dos relatórios periódicos de segurança;

   e) Procedimentos para comunicar aos profissionais de saúde e ao público em geral os problemas de segurança e as alterações por motivos de segurança ao resumo das características do medicamento e ao folheto informativo.

5. Uma descrição do sistema de qualidade para a realização de atividades de farmacovigilância, incluindo todos os elementos seguintes:

   a) Uma descrição da gestão dos recursos humanos referida no artigo 10.º, que deve conter os seguintes elementos: descrição da estrutura organizacional para a realização das atividades de farmacovigilância, incluindo uma referência ao local onde se encontram os registos relativos às qualificações do pessoal; resumo da abordagem adotada na formação profissional, incluindo uma referência ao local onde se encontram os dossiês de formação; instruções sobre processos críticos;

   b) Uma descrição do sistema de gestão de registos referido no artigo 12.º, incluindo a localização dos documentos utilizados para as atividades de farmacovigilância;

   c) Uma descrição do sistema para a monitorização do desempenho do sistema de farmacovigilância e para a garantia do cumprimento do artigo 11.º

▼B

6. Quando aplicável, uma descrição das atividades e/ou serviços subcontratados pelo titular da autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 6.º, n.º 1.

Artigo 3.º

Conteúdo do anexo ao dossiê principal do sistema de farmacovigilância

O dossiê principal do sistema de farmacovigilância deve incluir um anexo com os seguintes documentos:

1. Uma lista dos medicamentos abrangidos pelo dossiê principal do sistema de farmacovigilância, com indicação do nome do medicamento, da denominação comum internacional (DCI) das substâncias ativas e dos Estados-Membros nos quais a autorização é válida;

2. Uma lista das regras e procedimentos escritos para efeitos de cumprimento do disposto no artigo 11.º, n.º 1;

3. A lista de subcontratos referida no artigo 6.º, n.º 2;

4. Uma lista das tarefas delegadas pela pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância;

5. Uma lista de todas as auditorias programadas e concluídas;

6. Se aplicável, uma lista dos indicadores de desempenho referidos no artigo 9.º;

7. Se aplicável, uma lista dos outros dossiês principais do sistema de farmacovigilância do mesmo titular da autorização de introdução no mercado;

8. Um livro de registo contendo as informações referidas no artigo 5.º, n.º 4.

Artigo 4.º

Manutenção

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve manter atualizado o dossiê principal do sistema de farmacovigilância e, quando necessário, proceder à sua revisão a fim de ter em conta a experiência adquirida, os progressos técnicos e científicos e as alterações à Diretiva 2001/83/CE e ao Regulamento (CE) n.º 726/2004.

2. O dossiê principal do sistema de farmacovigilância e o seu anexo devem ser alvo de controlo das versões e devem indicar a data da sua última atualização pelo titular da autorização de introdução no mercado.

3. Todos os desvios aos procedimentos de farmacovigilância, bem como o seu impacto e a sua gestão, devem ser documentados no dossiê principal do sistema de farmacovigilância até serem resolvidos.

▼B

4. Sem prejuízo dos requisitos estabelecidos no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários ([1]), o titular da autorização de introdução no mercado deve notificar imediatamente a Agência de qualquer alteração da localização do dossiê principal do sistema de farmacovigilância ou de alterações das informações de contacto e do nome da pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância. A Agência deve atualizar em conformidade a base de dados Eudravigilance referida no artigo 24.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e, se necessário, o portal europeu de medicamentos referido no artigo 26.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Artigo 5.º

Formato dos documentos contidos no dossiê principal do sistema de farmacovigilância

1. O dossiê principal do sistema de farmacovigilância deve conter documentos completos e legíveis. Caso seja adequado, as informações podem ser apresentadas em gráficos ou fluxogramas. Todos os documentos devem ser indexados e arquivados de modo a garantir a sua recuperação rápida e correta durante todo o período de conservação de registos.

2. As informações e os documentos do dossiê principal do sistema de farmacovigilância podem ser apresentados em módulos, em conformidade com o sistema detalhado nas orientações sobre boas práticas de farmacovigilância.

3. O dossiê principal do sistema de farmacovigilância pode ser armazenado em formato eletrónico, desde que os suportes utilizados para o armazenamento permaneçam legíveis ao longo do tempo e que possa ser disponibilizada, para efeitos de auditoria e inspeção, uma versão impressa organizada de forma clara.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve inscrever no livro de registo referido no artigo 3.º, ponto 8, todas as alterações ao conteúdo do dossiê principal do sistema de farmacovigilância efetuadas nos cinco anos anteriores, exceto as informações referidas no artigo 2.º, ponto 1, alíneas b) a e), e no artigo 3.º. O titular da autorização de introdução no mercado deve indicar no livro de registo a data, a pessoa responsável pela alteração e, se adequado, o motivo da alteração.

Artigo 6.º

Subcontratação

1. O titular da autorização de introdução no mercado pode subcontratar a terceiros certas atividades do sistema de farmacovigilância. No entanto, continua a ser totalmente responsável por manter o dossiê principal do sistema de farmacovigilância completo e exato.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve elaborar uma lista dos subcontratos que tenha celebrado com terceiros, como referido no n.º 1, especificando o(s) medicamento(s) e o(s) território(s) em questão.

([1]) JO L 334 de 24.11.2008, p. 7.

▼B

Artigo 7.º

Disponibilidade e localização do dossiê principal do sistema de farmacovigilância

1. O dossiê principal do sistema de farmacovigilância deve ser mantido no local da União onde são realizadas as principais atividades de farmacovigilância do titular da autorização de introdução no mercado ou no local da União onde a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância exerce a sua atividade.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve garantir que a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância tem acesso permanente ao dossiê principal do sistema de farmacovigilância.

3. O dossiê principal do sistema de farmacovigilância deve estar imediata e permanentemente disponível para inspeção no local onde é mantido.

Quando o dossiê principal do sistema de farmacovigilância for conservado em formato eletrónico em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, é suficiente, para efeitos do presente artigo, que os dados armazenados em formato eletrónico estejam diretamente acessíveis no local onde o dossiê principal do sistema de farmacovigilância é mantido.

4. Para efeitos do artigo 23.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, a autoridade nacional competente pode limitar o seu pedido a partes ou módulos específicos do dossiê principal do sistema de farmacovigilância; o titular da autorização de introdução no mercado deve suportar os custos da apresentação da cópia do dossiê.

5. A autoridade nacional competente e a Agência podem solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que apresente regularmente uma cópia do livro de registo referido no artigo 3.º, ponto 8.

CAPÍTULO II

Requisitos mínimos dos sistemas de qualidade para a realização de atividades de farmacovigilância

Secção 1

Disposições gerais

Artigo 8.º

Sistema de qualidade

1. Os titulares de autorização de introdução no mercado, as autoridades nacionais competentes e a Agência devem estabelecer e aplicar um sistema de qualidade que seja adequado e eficaz, tendo em vista a realização das suas atividades de farmacovigilância.

2. O sistema de qualidade deve abranger a estrutura organizacional, as responsabilidades, os procedimentos, os processos e os recursos e sua gestão adequada, bem como a gestão da conformidade e dos registos.

▼B

3. O sistema de qualidade deve basear-se em todas as atividades seguintes:

a) Planeamento da qualidade: estabelecimento de estruturas e planificação de processos integrados e coerentes;

b) Observância da qualidade: desempenho das tarefas e responsabilidades em conformidade com os requisitos de qualidade;

c) Controlo e garantia da qualidade: monitorização e avaliação da eficácia das estruturas e processos estabelecidos e da eficácia da aplicação dos processos;

d) Melhoria da qualidade: retificação e melhoria das estruturas e dos processos, quando necessário.

4. Todos os elementos, requisitos e disposições adotados para o sistema de qualidade devem estar documentados de forma sistemática e ordenada, sob a forma de orientações e procedimentos escritos, tais como planos de qualidade, manuais de qualidade e registos da qualidade.

5. Todas as pessoas que participam nos procedimentos e processos dos sistemas de qualidade estabelecidos pelas autoridades nacionais competentes e pela Agência para a realização das atividades de farmacovigilância são responsáveis pelo bom funcionamento desses sistemas e devem garantir uma abordagem sistemática da qualidade, bem como da implementação e manutenção do sistema de qualidade.

Artigo 9.º

Indicadores de desempenho

1. O titular da autorização de introdução no mercado, as autoridades nacionais competentes e a Agência podem utilizar indicadores de desempenho para monitorizar continuamente a boa execução das atividades de farmacovigilância.

2. A Agência pode publicar uma lista de indicadores de desempenho com base numa recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância.

Secção 2

Requisitos mínimos dos sistemas de qualidade para a realização das atividades de farmacovigilância pelos titulares de autorização de introdução no mercado

Artigo 10.º

Gestão de recursos humanos

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve dispor de pessoal competente, devidamente qualificado e formado, e em número suficiente para a realização das atividades de farmacovigilância.

▼B

Para efeitos do disposto no primeiro parágrafo, o titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância adquiriu conhecimentos teóricos e práticos adequados tendo em vista a realização das atividades de farmacovigilância. Se a pessoa qualificada não tiver concluído uma formação médica de base em conformidade com o artigo 24.º da Diretiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 7 de setembro de 2005, relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais ([1]), o titular da autorização de introdução no mercado deve garantir que a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância dispõe do apoio de uma pessoa com formação médica. Esse apoio deve ser documentado adequadamente.

2. Os deveres do pessoal de gestão e fiscalização, incluindo a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância, devem ser definidos nas respetivas descrições de funções. As suas relações hierárquicas devem ser especificadas num organograma. O titular da autorização de introdução no mercado deve garantir que a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância dispõe de autoridade suficiente para influenciar o desempenho do sistema de qualidade e a realização das atividades de farmacovigilância do titular da autorização de introdução no mercado.

3. Todo o pessoal que participa na realização de atividades de farmacovigilância deve receber formação inicial e contínua relacionada com as suas funções e responsabilidades. O titular da autorização de introdução no mercado deve conservar planos de formação e registos da formação realizada destinados a documentar, manter e desenvolver as competências do pessoal, e disponibilizá-los para auditoria ou inspeção.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer instruções adequadas sobre os processos a aplicar em caso de urgência, incluindo no que diz respeito à continuidade das atividades.

Artigo 11.º

Gestão da conformidade

1. Devem ser estabelecidos procedimentos e processos específicos no âmbito do sistema de qualidade, a fim de garantir:

a) A monitorização contínua dos dados de farmacovigilância, a análise das opções para minimização e prevenção do risco e a adoção de medidas adequadas pelo titular da autorização de introdução no mercado;

b) A avaliação científica pelo titular da autorização de introdução no mercado de todas as informações relativas aos riscos dos medicamentos referidas no artigo 101.º, n.º 1, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83/CE;

c) A transmissão de informação exata e verificável relativa às reações adversas graves e não graves à base de dados Eudravigilance dentro dos prazos previstos, respetivamente, no primeiro e segundo parágrafos do artigo 107, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE;

d) A qualidade, integridade e exaustividade da informação transmitida relativa aos riscos dos medicamentos, incluindo processos destinados a evitar a transmissão em duplicado e a validar os sinais em conformidade com o artigo 21.º, n.º 2;

([1]) JO L 255 de 30.9.2005, p. 22.

▼B

e) A comunicação eficaz entre o titular da autorização de introdução no mercado e as autoridades nacionais competentes e a Agência, incluindo a comunicação relativa a riscos novos ou à alteração de riscos previamente identificados, ao dossiê principal do sistema de farmacovigilância, aos sistemas de gestão do risco, às medidas de minimização do risco, aos relatórios periódicos de segurança, às medidas corretivas e preventivas e aos estudos pós-autorização;

f) A atualização das informações sobre o medicamento pelo titular da autorização de introdução no mercado à luz dos conhecimentos científicos, incluindo as avaliações e recomendações publicadas no portal europeu de medicamentos, e com base numa monitorização contínua pelo titular da autorização de introdução no mercado das informações publicadas no referido portal;

g) A comunicação adequada de informação de segurança relevante aos profissionais de saúde e aos doentes pelo titular da autorização de introdução no mercado.

2. O titular da autorização de introdução no mercado que tenha subcontratado algumas das suas tarefas de farmacovigilância continuará a ser responsável por garantir a aplicação de um sistema de qualidade eficaz relativamente a essas tarefas.

Artigo 12.º

Gestão de registos e conservação de dados

1. Os titulares de autorização de introdução no mercado devem registar todas as informações de farmacovigilância e assegurar que essas informações são tratadas e armazenadas de modo a que possam ser notificadas, interpretadas e verificadas com exatidão.

Os titulares de autorização de introdução no mercado devem estabelecer um sistema de gestão de registos para todos os documentos utilizados nas atividades de farmacovigilância, que permita recuperar esses documentos e assegurar a rastreabilidade das medidas tomadas para investigar os problemas de segurança, dos prazos dessa investigação e das decisões relativas aos problemas de segurança, incluindo a respetiva data e o processo de tomada de decisão.

Os titulares de autorização de introdução no mercado devem estabelecer mecanismos que permitam rastrear as notificações de reações adversas e proceder ao respetivo acompanhamento.

2. Os titulares de autorização de introdução no mercado devem tomar as medidas necessárias para que os elementos referidos no artigo 2.º sejam conservados durante pelo menos cinco anos depois de o titular da autorização de introdução no mercado ter posto formalmente termo ao sistema tal como descrito no dossiê principal do sistema de farmacovigilância.

Os dados e documentos de farmacovigilância relativos a cada medicamento autorizado devem ser conservados enquanto o medicamento for autorizado e durante pelo menos 10 anos depois de a autorização de introdução no mercado ter deixado de existir. No entanto, os documentos devem ser conservados durante um período mais longo se a legislação da União ou a legislação nacional assim o exigirem.

▼B

Artigo 13.º

Auditoria

1. Devem efetuar-se regularmente auditorias ao sistema de qualidade baseadas nos riscos, a fim de garantir que o sistema de qualidade cumpre os requisitos aplicáveis estabelecidos nos artigos 8.º, 10.º, 11.º e 12.º e verificar a sua eficácia. Essas auditorias devem ser efetuadas por pessoas que não tenham qualquer envolvimento direto ou responsabilidade no que se refere aos assuntos ou processos auditados.

2. Sempre que necessário, devem ser tomadas medidas corretivas, incluindo uma auditoria de acompanhamento das deficiências identificadas. Deve elaborar-se um relatório dos resultados de cada auditoria e das auditorias de acompanhamento. O relatório de auditoria deve ser enviado aos gestores responsáveis pelos assuntos auditados. As datas e os resultados das auditorias, incluindo as auditorias de acompanhamento, devem ser documentados em conformidade com o artigo 104.º, n.º 2, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83/CE.

Secção 3

Requisitos mínimos dos sistemas de qualidade para a realização das atividades de farmacovigilância pelas autoridades nacionais competentes e pela Agência

Artigo 14.º

Gestão de recursos humanos

1. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem dispor de pessoal competente, devidamente qualificado e formado, e em número suficiente para a realização das atividades de farmacovigilância.

As estruturas organizacionais e a distribuição de tarefas e responsabilidades devem ser claras e, na medida do necessário, devem estar acessíveis. Devem ser estabelecidos pontos de contacto.

2. Todo o pessoal que participa na realização de atividades de farmacovigilância deve receber formação inicial e contínua. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem conservar planos de formação e registos da formação realizada destinados a documentar, manter e desenvolver as competências do pessoal, e disponibilizá-los para auditoria.

3. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem fornecer ao seu pessoal instruções adequadas sobre os processos a aplicar em caso de urgência, incluindo no que diz respeito à continuidade das atividades.

Artigo 15.º

Gestão da conformidade

1. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem estabelecer procedimentos e processos específicos a fim de atingir todos os objetivos seguintes:

▼B

a) Assegurar a avaliação da qualidade, incluindo a exaustividade, dos dados de farmacovigilância apresentados;

b) Assegurar a avaliação dos dados de farmacovigilância e o seu tratamento dentro dos prazos previstos na Diretiva 2001/83/CE e no Regulamento (CE) n.º 726/2004;

c) Garantir a independência no desempenho das atividades de farmacovigilância;

d) Assegurar uma comunicação eficaz entre as autoridades nacionais competentes e entre estas autoridades e a Agência, bem como com os doentes, os profissionais de saúde, os titulares de autorização de introdução no mercado e o público em geral;

e) Garantir que as autoridades nacionais competentes e a Agência se informam mutuamente, e informam a Comissão, da sua intenção de divulgar informação de segurança de um medicamento autorizado em vários Estados-Membros ou de uma substância ativa nele contida, em conformidade com o artigo 106.º-A da Diretiva 2001/83/CE;

f) Realizar inspeções, incluindo inspeções na fase de pré-autorização;

2. Para além dos procedimentos referidos no n.º 1, as autoridades nacionais competentes devem estabelecer procedimentos para a recolha e o registo de todas as suspeitas de reações adversas que ocorram no seu território.

3. A Agência deve estabelecer procedimentos para a monitorização da literatura médica em conformidade com o artigo 27.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Artigo 16.º

Gestão de registos e conservação de dados

1. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem registar todas as informações de farmacovigilância e assegurar que essas informações são tratadas e armazenadas de modo a que possam ser notificadas, interpretadas e verificadas com exatidão.

Devem estabelecer um sistema de gestão de registos para todos os documentos utilizados nas atividades de farmacovigilância, que permita recuperar esses documentos e assegurar a rastreabilidade das medidas tomadas para investigar os problemas de segurança, dos prazos dessa investigação e das decisões relativas aos problemas de segurança, incluindo a respetiva data e o processo de tomada de decisão.

2. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem tomar as medidas necessárias para que os documentos fundamentais que descrevem o seu sistema de farmacovigilância sejam conservados durante pelo menos cinco anos depois de ter sido formalmente posto termo a esse sistema.

▼B

Os dados e documentos de farmacovigilância relativos ao cada medicamento autorizado devem ser conservados enquanto o medicamento for autorizado e durante pelo menos 10 anos depois de a autorização de introdução no mercado ter deixado de existir. No entanto, os documentos devem ser conservados durante um período mais longo se a legislação da União ou a legislação nacional assim o exigirem.

Artigo 17.º

Auditoria

1. Devem efetuar-se regularmente auditorias ao sistema de qualidade baseadas nos riscos, de acordo com uma metodologia comum, a fim de garantir que o sistema de qualidade cumpre os requisitos aplicáveis estabelecidos nos artigos 8.º, 14.º, 15.º e 16.º e verificar a sua eficácia.

2. Sempre que necessário, devem ser tomadas medidas corretivas, incluindo uma auditoria de acompanhamento das deficiências identificadas. O relatório de auditoria deve ser enviado aos gestores responsáveis pelos assuntos auditados. As datas e os resultados das auditorias, incluindo as auditorias de acompanhamento, devem ser documentados.

CAPÍTULO III

Requisitos mínimos para a monitorização dos dados constantes da base de dados Eudravigilance

Artigo 18.º

Requisitos gerais

1. A Agência e as autoridades nacionais competentes devem colaborar na monitorização dos dados disponíveis na base de dados Eudravigilance.

▼M1

2. Os titulares de autorização de introdução no mercado devem monitorizar os dados disponíveis na base de dados Eudravigilance e utilizá-los juntamente com dados de outras fontes disponíveis.

3. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem assegurar a monitorização contínua da base de dados Eudravigilance, com uma frequência proporcional aos riscos identificados, aos riscos potenciais e à necessidade de informação complementar.

▼B

4. A autoridade competente de cada Estado-Membro será responsável pela monitorização dos dados que têm origem no território desse Estado-Membro.

Artigo 19.º

Identificação de riscos novos ou da alteração de riscos existentes

1. A identificação de riscos novos ou da alteração de riscos existentes deve basear-se na deteção e na análise dos sinais relativos a um medicamento ou a uma substância ativa.

▼B

Para efeitos do presente capítulo, entende-se por «sinal» a informação proveniente de uma ou várias fontes, incluindo observações e experiências, que aponta para a existência de uma nova relação potencial de causa-efeito, ou de um aspeto novo de uma relação conhecida entre uma intervenção e um evento ou um conjunto de eventos relacionados, quer adversos quer benéficos, que se considera ser suficientemente provável para justificar uma ação de verificação.

Para efeitos da monitorização dos dados da base Eudravigilance, só serão tomados em conta os sinais relacionados com uma reação adversa.

2. A deteção de um sinal deve basear-se numa abordagem multidisciplinar. A deteção de sinais no âmbito da base Eudravigilance deve ser complementada por uma análise estatística, quando adequado. Após consulta do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, a Agência pode publicar uma lista dos eventos médicos que foram tomados em conta para a deteção de um sinal.

Artigo 20.º

Metodologia para determinação do valor de prova de um sinal

1. As autoridades nacionais competentes, os titulares de autorização de introdução no mercado e a Agência devem determinar o valor de prova de um sinal recorrendo a uma metodologia reconhecida que tenha em conta a relevância clínica, a importância quantitativa da relação de causa-efeito, a coerência dos dados, a relação exposição-resposta, a plausibilidade biológica, os resultados experimentais, as analogias possíveis e a natureza e qualidade dos dados.

2. Para estabelecer o nível de prioridade dos sinais, podem ser tomados em conta vários tipos de fatores, em especial o facto de a relação de causa-efeito ou o medicamento serem novos e os fatores relacionados com a importância da relação de causa-efeito, a gravidade da reação e a documentação das notificações à base de dados Eudravigilance.

3. O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância deve proceder a um exame periódico das metodologias a utilizar e publicar recomendações, conforme adequado.

Artigo 21.º

Processo de gestão de sinais

1. O processo de gestão de sinais deve incluir as seguintes atividades: deteção, validação e confirmação dos sinais, análise dos sinais e estabelecimento do respetivo nível de prioridade, avaliação dos sinais e recomendações sobre as medidas a tomar.

Para efeitos do presente artigo, entende-se por «validação dos sinais» o processo de avaliação dos dados de apoio do sinal detetado a fim de verificar se a documentação disponível contém provas suficientes da existência de uma nova relação potencial de causa-efeito ou de um aspeto novo de uma relação de causa-efeito conhecida, e, por conseguinte, se se justifica uma análise mais aprofundada do sinal.

▼M1

_____

▼B

3. Se se considerar que um sinal validado requer uma análise mais aprofundada, esse sinal deve ser confirmado o mais depressa possível e o mais tardar 30 dias a contar da receção, do seguinte modo:

a) Se o sinal estiver relacionado com um medicamento autorizado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE, deve ser confirmado pela autoridade competente de um Estado-Membro em que esse medicamento tenha sido introduzido no mercado ou de qualquer Estado-Membro responsável ou corresponsável designado em conformidade com o artigo 22.º, n.º 1;

b) Se o sinal estiver relacionado com um medicamento autorizado em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, deve ser confirmado pela Agência em colaboração com os Estados-Membros.

Ao analisarem o sinal validado, as autoridades nacionais competentes e a Agência podem tomar em conta outras informações disponíveis sobre o medicamento.

Se a validade do sinal não for confirmada, deve prestar-se especial atenção aos sinais não confirmados relativos a um medicamento caso surjam posteriormente novos sinais relativos ao mesmo medicamento.

4. Sem prejuízo do disposto nos n.os 2 e 3, as autoridades nacionais competentes e a Agência devem validar e confirmar qualquer sinal que tenham detetado no decurso da monitorização contínua da base de dados Eudravigilance.

5. Todos os sinais confirmados devem ser introduzidos no sistema de seguimento administrado pela Agência e transmitidos ao Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância tendo em vista a análise inicial e o estabelecimento do nível de prioridade dos sinais, em conformidade com o artigo 107.º-H, n.º 2, da Diretiva 2001/83/CE e com o artigo 28.º-A, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

6. A Agência deve comunicar imediatamente ao(s) titular(es) de autorização de introdução no mercado em questão as conclusões do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância relativas à avaliação de qualquer sinal confirmado.

Artigo 22.º

Partilha de trabalho no domínio da gestão de sinais

1. No que diz respeito aos medicamentos autorizados em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE em mais de um Estado-Membro e às substâncias ativas contidas em vários medicamentos para os quais tenha sido concedida pelo menos uma autorização de introdução no mercado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE, os Estados-Membros podem, no âmbito do Grupo de Coordenação previsto no artigo 27.º da Diretiva 2001/83/CE, chegar a acordo quanto à designação de um Estado-Membro responsável e, se for o caso, de um corresponsável. As designações efetuadas neste contexto devem ser reexaminadas pelo menos de quatro em quatro anos.

▼B

O Estado-Membro responsável deve monitorizar a base de dados Eudravigilance e validar e confirmar os sinais em conformidade com o artigo 21.º, n.ºs 3 e 4, em nome dos outros Estados-Membros. O Estado-Membro designado como corresponsável deve prestar assistência ao Estado-Membro responsável na execução das suas tarefas.

2. Ao designar um Estado-Membro responsável e, se for o caso, um corresponsável, o Grupo de Coordenação pode ter em conta a eventual existência de um Estado-Membro de referência, nos termos do artigo 28.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, ou de um Estado-Membro relator encarregado da avaliação dos relatórios periódicos de segurança, nos termos do artigo 107.º-E da mesma diretiva.

3. A Agência deve publicar no portal europeu de medicamentos uma lista das substâncias ativas que são objeto de partilha de trabalho em conformidade com o presente artigo, com a indicação dos Estados-Membros designados como responsáveis e corresponsáveis pela monitorização dessas substâncias na base de dados Eudravigilance.

4. Sem prejuízo do disposto no n.º 1, todos os Estados-Membros devem continuar a ser responsáveis pela monitorização dos dados da base Eudravigilance em conformidade com o artigo 107.º-H, n.º 1, alínea c), e com o artigo 107.º-H, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE.

5. No que diz respeito aos medicamentos autorizados em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, o relator designado pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância em conformidade com o artigo 62.º, n.º 1, do referido regulamento deve prestar assistência à Agência tendo em vista a monitorização dos dados da base Eudravigilance.

Artigo 23.º

Apoio no âmbito da deteção de sinais

Para apoiar a monitorização da base de dados Eudravigilance, a Agência deve proporcionar às autoridades nacionais competentes o acesso às seguintes informações:

a) Dados produzidos e relatórios estatísticos que permitam examinar todas as reações adversas notificadas à base de dados Eudravigilance relativas a uma substância ativa ou a um medicamento;

b) Inquéritos adaptados destinados a apoiar a avaliação dos relatórios de segurança de casos individuais e de séries de casos;

c) Agrupamento e estratificação adaptados dos dados a fim de permitir identificar os grupos de doentes em que o risco de ocorrência de reações adversas é mais elevado ou que apresentam um risco de reações adversas mais graves;

d) Métodos estatísticos de deteção de sinais.

A Agência deve assegurar igualmente um apoio adequado à monitorização da base de dados Eudravigilance pelos titulares de autorização de introdução no mercado.

▼B

Artigo 24.º

Registo da deteção de sinais

1. As autoridades nacionais competentes e a Agência devem manter um registo das suas atividades de deteção de sinais realizadas na base de dados Eudravigilance, assim como dos inquéritos relevantes e respetivos resultados.

2. O registo deve permitir rastrear o modo como os sinais foram detetados e como os sinais validados e confirmados foram avaliados.

CAPÍTULO IV

Utilização de terminologia, formatos e normas

Artigo 25.º

Utilização de terminologia aprovada a nível internacional

1. Tendo em vista a classificação, a recuperação, a apresentação, a avaliação da relação benefício-risco, o intercâmbio eletrónico e a comunicação de informações de farmacovigilância e relativas aos medicamentos, os Estados-Membros, os titulares de autorização de introdução no mercado e a Agência devem utilizar a seguinte terminologia:

a) O *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) elaborado pela Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH), tema multidisciplinar M1;

b) As listas de termos-padrão publicadas pela Comissão da Farmacopeia Europeia;

c) A terminologia estabelecida na norma EN ISO 11615:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products (IDMP)*, «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information» (ISO/FDIS 11615:2012);

d) A terminologia estabelecida na norma EN ISO 11616:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information» (ISO/FDIS 11616:2012);

e) A terminologia estabelecida na norma EN ISO 11238:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on substances» (ISO/FDIS 11238:2012);

▼B

f) A terminologia estabelecida na norma EN ISO 11239:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation and routes of administration» (ISO/FDIS 11239:2012);

g) A terminologia estabelecida na norma EN ISO 11240:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of units of measurement» (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Os Estados-Membros, as autoridades nacionais competentes ou os titulares de autorização de introdução no mercado devem, se necessário, solicitar à Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano, à Comissão da Farmacopeia Europeia, ao Comité Europeu de Normalização ou à Organização Internacional de Normalização o aditamento de um novo termo à terminologia referida no n.º 1. Nesse caso, devem informar a Agência em conformidade.

3. Os Estados-Membros, os titulares de autorização de introdução no mercado e a Agência devem monitorizar a utilização da terminologia referida no n.º 1, quer sistematicamente quer por avaliação periódica aleatória.

Artigo 26.º

Utilização de formatos e normas aprovados a nível internacional

1. Tendo em vista a descrição, a recuperação, a apresentação, a avaliação da relação benefício-risco, o intercâmbio eletrónico e a comunicação de informações de farmacovigilância e relativas aos medicamentos, as autoridades nacionais competentes, os titulares de autorização de introdução no mercado e a Agência devem utilizar os seguintes formatos e normas:

a) O *Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message* (XEVPRM), que constitui o formato para a transmissão eletrónica de informações sobre todos os medicamentos para uso humano autorizados na União em conformidade com o artigo 57.º, n.º 2, segundo parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tal como publicado pela Agência;

b) A norma ICH E2B(R2), «Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports»;

▼B

c) A norma ICH M2, «Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification».

2. Para efeitos do disposto no n.º 1, as autoridades nacionais competentes, os titulares de autorização de introdução no mercado e a agência podem aplicar igualmente os seguintes formatos e normas:

a) Norma EN ISO 27953-2:2011 Health Informatics, Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance - Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (ISO 27953-2:2011);

b) Norma EN ISO 11615:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information» (ISO/FDIS 11615:2012);

c) Norma EN ISO 11616:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information» (ISO/FDIS 11616:2012);

d) Norma EN ISO 11238:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on substances» (ISO/FDIS 11238:2012);

e) Norma EN ISO 11239:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation and routes of administration» (ISO/FDIS 11239:2012);

f) Norma EN ISO 11240:2012, *Health Informatics, Identification of Medicinal Products* (IDMP), «Data elements and structures for unique identification and exchange of units of measurement» (ISO/FDIS 11240:2012).

▼B

CAPÍTULO V

Transmissão de relatórios de suspeitas de reações adversas

Artigo 27.º

Relatórios de segurança de casos individuais

Devem utilizar-se relatórios de segurança de casos individuais para o envio à base de dados Eudravigilance de suspeitas de reações adversas a um medicamento que ocorram num só doente num determinado momento.

Artigo 28.º

Conteúdo dos relatórios de segurança de casos individuais

1. Os Estados-Membros e os titulares de autorização de introdução no mercado devem assegurar que os relatórios de segurança de casos individuais estão tão completos quanto possível e devem comunicar as atualizações desses relatórios à base de dados Eudravigilance de forma exata e fiável.

Em caso de notificação expedita, o relatório de segurança de casos individuais deve indicar pelo menos um relator identificável, um doente identificável, uma suspeita de reação adversa e os medicamentos em questão.

2. Os Estados-Membros e os titulares de autorização de introdução no mercado devem registar os pormenores necessários para a obtenção de informações de acompanhamento dos relatórios de segurança de casos individuais. O acompanhamento dos relatórios deve ser documentado adequadamente.

3. Ao notificarem suspeitas de reações adversas, os Estados-Membros e os titulares de autorização de introdução no mercado devem fornecer todas as informações disponíveis sobre cada caso individual, incluindo o seguinte:

a) Informações administrativas: tipo de relatório, data e um número de identificação do caso, único a nível mundial, bem como um identificador único do remetente e o tipo de remetente; data em que o relatório foi inicialmente recebido da fonte e data de receção das informações mais recentes, devendo essas datas ser indicadas de forma precisa; outros identificadores do caso e respetivas fontes, bem como referências a documentos adicionais de que o remetente do relatório de segurança do caso individual disponha, se aplicável;

b) Referências bibliográficas em conformidade com o «estilo de Vancôver» estabelecido pelo *International Committee of Medical Journal Editors* ([1]) para as reações adversas provenientes da literatura mundial, incluindo um resumo abrangente do artigo em inglês;

([1]) *International Committee of Medical Journal Editors.* «Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.» N Engl J Med 1997; 336:309-15.

▼B

c) O tipo e a designação do estudo, assim como o número do estudo dado pelo promotor ou o número de registo do estudo, no caso de relatórios procedentes de estudos não abrangidos pela Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano ([1]);

d) Informações sobre as fontes primárias: informações que identifiquem o notificador, incluindo o Estado-Membro de residência e as qualificações profissionais;

e) Informações de identificação do doente (e do progenitor, se o relatório se referir a um caso progenitor-filho), incluindo a idade no início da primeira reação, o grupo etário, o período de gestação quando a reação ou evento foram observados no feto, o peso, a altura ou o sexo, a data da última menstruação e/ou o período de gestação no momento da exposição;

f) Historial médico relevante e afeções concomitantes;

g) O nome, na aceção do artigo 1.º, n.º 20, da Diretiva 2001/83/CE, dos medicamentos de que se suspeita estarem relacionados com a ocorrência da reação adversa, incluindo as interações medicamentosas, ou, se o nome não for conhecido, as substâncias ativas e quaisquer outras características que permitam identificar os medicamentos, designadamente o nome do titular da autorização de introdução no mercado, o número e o país da autorização de introdução no mercado, a forma farmacêutica e as vias de administração (no progenitor), as indicações de utilização no caso, a dose administrada, a data do início e do termo da administração, as medidas tomadas em relação aos medicamentos e o efeito da suspensão e reexposição aos medicamentos suspeitos;

h) No caso dos medicamentos biológicos, os números dos lotes;

i) Medicamentos concomitantes, identificados em conformidade com a alínea g), em relação aos quais não há suspeitas de ligação com a ocorrência da reação adversa e terapêutica medicamentosa anterior do doente (e do progenitor), se aplicável;

j) Informações sobre a suspeita de reações adversas: data do início e do termo das reações adversas ou duração, gravidade e efeitos das reações adversas quando da última observação, intervalos de tempo entre a administração do medicamento suspeito e o início da reação adversa, termos ou frases breves utilizadas pelo relator inicial para descrever as reações, bem como o Estado-Membro ou país terceiro no qual a reação adversa ocorreu;

([1]) JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

▼B

k) Resultados dos testes e procedimentos relevantes para o estudo do doente;

l) Data e causa declarada da morte, incluindo causas determinadas por autópsia, em caso de morte do doente;

m) Narrativa do caso, se possível, com todas as informações relevantes para o caso individual, excetuando as reações adversas sem gravidade;

n) Razão da anulação ou alteração de um relatório de segurança de casos individuais.

Para efeitos do disposto na alínea b) e a pedido da Agência, o titular da autorização de introdução no mercado que transmitiu o relatório inicial deve fornecer uma cópia do artigo relevante, tomando em conta as restrições relativas a direitos de autor, bem como uma tradução integral do artigo em inglês.

Para efeitos do disposto na alínea h), deve existir um procedimento que permita obter o número do lote, caso este elemento não esteja indicado no relatório inicial.

Para efeitos do disposto na alínea m), as informações devem ser apresentadas numa sequência temporal lógica, acompanhando a cronologia da experiência do doente, incluindo a evolução clínica, as medidas terapêuticas, os resultados e as informações de acompanhamento obtidas; os eventuais resultados da autópsia ou constatações *post mortem* existentes devem igualmente ser resumidos na narrativa.

4. Se as notificações de suspeitas de reações adversas contiverem narrativas e descrições textuais numa língua oficial da UE diferente do inglês, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar o texto original integral e um resumo em inglês.

Os Estados-Membros podem notificar narrativas de casos nas suas línguas oficiais. Para essas notificações devem ser fornecidas traduções sempre que tal for solicitado pela Agência ou por outros Estados-Membros tendo em vista a avaliação de potenciais sinais.

A notificação de suspeitas de reações adversas que tenham origem no exterior da União deve ser feita em inglês.

Artigo 29.º

Formato da transmissão eletrónica de suspeitas de reações adversas

Os Estados-Membros e os titulares de autorização de introdução no mercado devem utilizar os formatos previstos no artigo 26.º e a terminologia prevista no artigo 25.º para a transmissão eletrónica de suspeitas de reações adversas.

▼B

CAPÍTULO VI

Planos de gestão do risco

Artigo 30.º

Conteúdo do plano de gestão do risco

1. O plano de gestão do risco estabelecido pelo titular da autorização de introdução no mercado deve conter os seguintes elementos:

a) Uma identificação ou caracterização do perfil de segurança dos medicamentos em questão;

b) Uma indicação da forma como o perfil de segurança dos medicamentos em questão pode ser caracterizado mais aprofundadamente;

c) A documentação das medidas destinadas a prevenir ou minimizar os riscos associados ao medicamento, incluindo uma avaliação da eficácia dessas intervenções;

d) A documentação das obrigações pós-autorização que tenham sido impostas como condição da autorização de introdução no mercado.

2. Os medicamentos que contenham a mesma substância ativa e pertençam ao mesmo titular da autorização de introdução no mercado podem ser incluídos, se adequado, no mesmo plano de gestão do risco.

3. Se o plano de gestão do risco fizer referência a estudos pós-autorização, deve indicar se esses estudos são iniciados, geridos ou financiados pelo titular da autorização de introdução no mercado voluntariamente ou de acordo com obrigações impostas pelas autoridades nacionais competentes, pela Agência ou pela Comissão. Todas as obrigações pós-autorização devem ser enumeradas no resumo do plano de gestão do risco, juntamente com um calendário.

Artigo 31.º

Resumo do plano de gestão do risco

1. O resumo do plano de gestão do risco a publicar conforme previsto no artigo 106.º, alínea c), da Diretiva 2001/83/CE e no artigo 26.º, n.º 1, alínea c), do Regulamento (CE) n.º 726/2004 deve incluir os elementos essenciais do plano de gestão do risco, com particular relevo para as atividades de minimização do risco, bem como, no que se refere às especificações de segurança do medicamento em questão, informações importantes sobre os riscos potenciais e os riscos identificados, bem como sobre a informação omissa.

2. Se o plano de gestão do risco abranger mais de um medicamento, deve apresentar-se um resumo distinto desse plano para cada medicamento.

▼B

Artigo 32.º

Atualizações ao plano de gestão do risco

1. Sempre que o titular da autorização de introdução no mercado atualizar um plano de gestão do risco, deve apresentar o plano atualizado às autoridades nacionais competentes ou à Agência, conforme adequado. Com o acordo das autoridades nacionais competentes ou da Agência, conforme adequado, o titular da autorização de introdução no mercado pode apresentar apenas os módulos a que a atualização diz respeito. Se necessário, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades competentes ou à Agência um resumo atualizado do plano de gestão do risco.

2. Cada apresentação do plano de gestão do risco deve conter um número de versão diferente e ser datada.

Artigo 33.º

Formato do plano de gestão do risco

O plano de gestão do risco deve ser elaborado de acordo com o formato estabelecido no anexo I.

CAPÍTULO VII

Relatórios periódicos de segurança

Artigo 34.º

Conteúdo dos relatórios periódicos de segurança

1. O relatório periódico de segurança deve basear-se em todos os dados disponíveis e centrar-se nas novas informações que tenham surgido no período decorrido desde a data de fecho dos dados (*data lock point*) do último relatório periódico de segurança.

2. O relatório periódico de segurança deve fornecer uma estimativa rigorosa da população exposta ao medicamento, incluindo todos os dados relativos ao volume de vendas e ao volume das prescrições. A estimativa da exposição deve ser acompanhada de uma análise qualitativa e quantitativa da utilização real, que deve indicar, quando adequado, de que modo esta difere da indicação aprovada, com base em todos os dados de que o titular da autorização de mercado disponha, incluindo os resultados de estudos observacionais ou de estudos de utilização dos medicamentos.

3. O relatório periódico de segurança deve conter os resultados da avaliação da eficácia das atividades de minimização do risco que sejam relevantes para a avaliação da relação benefício-risco.

4. Os titulares de autorização de introdução no mercado não são obrigados a inserir sistematicamente listagens pormenorizadas de casos individuais, incluindo as narrativas dos casos, no relatório periódico de segurança. No entanto, devem fornecer narrativas de casos na secção de avaliação de riscos relevante do relatório periódico de segurança se foram essenciais para a análise científica de um sinal ou de um problema de segurança na secção de avaliação de riscos relevante.

▼B

5. Com base na avaliação dos dados acumulados de segurança e na análise da relação benefício-risco, o titular da autorização de introdução no mercado deve tirar conclusões, no relatório periódico de segurança, sobre a necessidade de modificações e/ou da adoção de medidas, incluindo as implicações em relação ao respetivo resumo das características do medicamento aprovado.

6. Salvo especificação em contrário na lista de datas de referência da União e frequências de apresentação referida no artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE, ou salvo se acordado diferentemente com as autoridades nacionais competentes ou a Agência, conforme adequado, deve elaborar-se um único relatório periódico de segurança para todos os medicamentos que contenham a mesma substância ativa e cuja autorização de introdução no mercado pertença ao mesmo titular. O relatório periódico de segurança deve abranger todas as indicações, vias de administração, doses e regimes posológicos, independentemente de terem sido autorizados sob nomes diferentes e através de procedimentos distintos. Quando relevante, os dados relativos a uma indicação, dose, via de administração ou regime posológico específicos devem ser apresentados numa secção separada do relatório periódico de segurança, e quaisquer problemas de segurança devem ser abordados em conformidade.

7. Salvo especificação em contrário na lista de datas de referência da União e frequências de apresentação referida no artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE, se a substância a que o relatório periódico de segurança se refere estiver igualmente autorizada como componente de um medicamento de combinação fixa, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um relatório periódico de segurança distinto relativo à combinação de substâncias ativas autorizadas para o mesmo titular, com referências cruzadas aos relatórios periódicos de segurança relativos a cada uma das substâncias, ou fornecer os dados respeitantes à combinação de substâncias num dos relatórios periódicos de segurança relativos a uma só substância.

Artigo 35.º

Formato dos relatórios periódicos de segurança

1. Os relatórios periódicos de segurança eletrónicos devem ser apresentados de acordo com o formato estabelecido no anexo II.

2. A Agência pode publicar modelos para os módulos estabelecidos no anexo II.

CAPÍTULO VIII

Estudos de segurança pós-autorização

Artigo 36.º

Âmbito de aplicação

1. O presente capítulo é aplicável aos estudos de segurança pós-autorização baseados na observação (não intervencionais) iniciados, geridos ou financiados pelo titular da autorização de introdução no mercado no âmbito de obrigações impostas por uma autoridade nacional competente, pela Agência ou pela Comissão em conformidade com os artigos 21.º-A e 22.º-A da Diretiva 2001/83/CE e os artigos 10.º e 10.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

▼B

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar em inglês o protocolo de estudo, o resumo do relatório final do estudo e o relatório final, fornecidos em conformidade com o artigo 107.º-N e o artigo 107.º-P da Diretiva 2001/83/CE, exceto no caso de estudos a realizar num único Estado-Membro que solicite um estudo nos termos do artigo 22.º-A da Diretiva 2001/83/CE. Para estes últimos estudos, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer uma tradução em inglês do título e do resumo do protocolo de estudo, bem como do resumo do relatório final do estudo.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que todas as informações relativas ao estudo são tratadas e armazenadas de modo a permitir a sua notificação, interpretação e verificação exatas e deve garantir a proteção da confidencialidade dos registos referentes aos participantes no estudo. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que o conjunto de dados analíticos e os programas estatísticos utilizados para a produção dos dados incluídos no relatório final do estudo são conservados em formato eletrónico e estão disponíveis para auditoria e inspeção.

4. A Agência pode publicar modelos adequados para o protocolo, o resumo e o relatório final do estudo.

Artigo 37.º

Definições

Para efeitos do presente capítulo, entende-se por:

1. «Início da recolha de dados» a data a partir da qual são registadas no conjunto de dados do estudo as informações sobre o primeiro participante no estudo, ou, no caso de utilização secundária dos dados, a data em que é iniciada a extração de dados;

2. «Fim da recolha de dados» a data a partir da qual o conjunto de dados analíticos fica inteiramente disponível.

Artigo 38.º

Formato dos estudos de segurança pós-autorização

Os protocolos, resumos e relatórios finais dos estudos de segurança pós-autorização não intervencionais devem ser apresentados de acordo com o formato estabelecido no anexo III.

CAPÍTULO IX

Disposições finais

Artigo 39.º

Proteção de dados

O presente regulamento é aplicável sem prejuízo das obrigações das autoridades nacionais competentes e dos titulares de autorização de introdução no mercado relativas ao tratamento de dados pessoais ao abrigo da Diretiva 95/46/CE, nem das obrigações da Agência relativas ao tratamento de dados pessoais ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 45/2001.

▼B

Artigo 40.º

Disposições transitórias

1. A obrigação de utilizar a terminologia prevista no artigo 25.º, alíneas c) a g), que recai sobre os titulares de autorização de introdução no mercado, as autoridades nacionais competentes e a Agência é aplicável a partir de 1 de julho de 2016.

2. O artigo 26.º, n.º 2, é aplicável a partir de 1 de julho de 2016.

3. A obrigação que recai sobre o titular da autorização de introdução no mercado de assegurar a conformidade com os formatos e conteúdos previstos nos artigos 29.º a 38.º é aplicável a partir de 10 de janeiro de 2013.

Artigo 41.º

Entrada em vigor e aplicação

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

É aplicável a partir de 10 de julho de 2012.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

▼B

ANEXO I

Planos de gestão do risco

Formato do plano de gestão do risco

O plano de gestão do risco deve ser constituído pelos seguintes módulos:

Parte I: Descrição geral do(s) medicamento(s)

Parte II: Especificações de segurança

- Módulo SI: Epidemiologia das indicações e populações-alvo
- Módulo SII: Parte não clínica das especificações de segurança
- Módulo SIII: Exposição nos ensaios clínicos
- Módulo SIV: Populações não estudadas nos ensaios clínicos
- Módulo SV: Experiência pós-autorização
- Módulo SVI: Requisitos adicionais da UE para as especificações de segurança
- Módulo SVII: Riscos identificados e riscos potenciais
- Módulo SVIII: Resumo dos problemas de segurança

Parte III: Plano de farmacovigilância (incluindo estudos de segurança pós-autorização)

Parte IV: Planos para estudos de eficácia pós-autorização

Parte V: Medidas de minimização do risco (incluindo a avaliação da eficácia das atividades de minimização do risco)

Parte VI: Resumo do plano de gestão do risco

Parte VII: Anexos

▼B

ANEXO II

Formato dos relatórios periódicos de segurança

O relatório periódico de segurança deve ser constituído pelos seguintes módulos:

Parte I Página de rosto, incluindo a assinatura

Parte II Síntese

Parte III Índice

1. Introdução
2. Situação em relação à autorização de introdução no mercado a nível mundial
3. Medidas tomadas por razões de segurança durante o período abrangido pelo relatório
4. Alterações às informações de segurança de referência
5. Exposição estimada e padrões de utilização
   - 5.1. Exposição acumulada dos participantes nos ensaios clínicos
   - 5.2. Exposição dos doentes, acumulada e durante ao período considerado, no âmbito da experiência de comercialização
6. Tabelas-resumo dos dados
   - 6.1. Informações de referência
   - 6.2. Tabelas-resumo dos dados acumulados relativos aos acontecimentos adversos graves em ensaios clínicos
   - 6.3. Tabelas-resumo dos dados acumulados e para o período considerado provenientes de fontes de dados pós-comercialização
7. Resumos das constatações significativas dos ensaios clínicos durante o período abrangido pelo relatório
   - 7.1. Ensaios clínicos concluídos
   - 7.2. Ensaios clínicos em curso
   - 7.3. Seguimento a longo prazo
   - 7.4. Outras utilizações terapêuticas do medicamento
   - 7.5. Novos dados de segurança relativos a tratamentos de combinação fixa
8. Constatações dos estudos não intervencionais
9. Informações provenientes de outras fontes e outros ensaios clínicos
10. Dados não clínicos
11. Literatura publicada
12. Outros relatórios periódicos
13. Falta de eficácia nos ensaios clínicos controlados
14. Informações de última hora

▼B

15. Síntese dos sinais: novos, em curso ou encerrados

16. Avaliação dos sinais e dos riscos

    16.1. Resumos dos problemas de segurança

    16.2. Avaliação dos sinais

    16.3. Avaliação dos riscos e de novas informações

    16.4. Caracterização dos riscos

    16.5. Eficácia da minimização do risco (se aplicável)

17. Avaliação dos benefícios

    17.1. Informações de base importantes sobre a eficácia

    17.2. Informações novas sobre a eficácia

    17.3. Caracterização dos benefícios

18. Análise integrada da relação benefício-risco para as indicações autorizadas

    18.1. Contexto da relação benefício-risco – Necessidade médica e alternativas importantes

    18.2. Avaliação da análise da relação benefício-risco

19. Conclusões e ações

20. Anexos do relatório periódico de segurança

▼B

ANEXO III

Protocolos, resumos e relatórios finais dos estudos de segurança pós-autorização

1. *Formato do protocolo de estudo*

1. Título: título informativo que deve incluir um termo comummente utilizado para identificar o desenho do estudo e o medicamento, substância ou classe farmacoterapêutica em questão, bem como um subtítulo que identifique a versão e a data da última versão.

2. Titular da autorização de introdução no mercado.

3. Partes responsáveis pelo estudo, incluindo uma lista das instituições que nele colaboram e outros locais de estudo relevantes.

4. Resumo: síntese independente do protocolo de estudo, constituída pelas seguintes subsecções:

   a) Título e subtítulos, indicando a versão e a data do protocolo, bem como o nome do autor principal e a organização a que pertence;

   b) Fundamentação e contexto;

   c) Questão estudada e objetivos do estudo;

   d) Desenho do estudo;

   e) População;

   f) Variáveis;

   g) Fontes de dados;

   h) Dimensão do estudo;

   i) Análise dos dados;

   j) Principais etapas.

5. Alterações e atualizações: qualquer alteração substancial e atualização do protocolo de estudo após o início da recolha de dados, incluindo uma justificação da alteração ou atualização, a data da alteração e uma referência à secção do protocolo em que esta foi efetuada.

6. Principais etapas: quadro com as datas previstas para as seguintes etapas:

   a) Início da recolha de dados;

   b) Fim da recolha de dados;

   c) Relatórios intercalares referidos no artigo 107.º-M, n.º 5, da Diretiva 2001/83/CE;

   d) Relatórios provisórios dos resultados do estudo, se aplicável;

   e) Relatório final dos resultados do estudo.

7. Fundamentação e contexto: descrição do(s) risco(s) de segurança, do perfil de segurança ou das medidas de gestão do risco devido aos quais o estudo foi imposto como obrigação para a concessão da autorização de introdução no mercado.

▼B

8. Questão estudada e objetivos, de acordo com a decisão da autoridade nacional competente que impôs a realização do estudo.

9. Métodos de investigação: descrição dos métodos de investigação, incluindo:

   a) Desenho do estudo;

   b) Parâmetros: população do estudo, definida em termos de pessoas, local, período de tempo e critérios de seleção, incluindo uma fundamentação dos critérios de inclusão e exclusão. Em caso de amostragem numa população de origem, deve fornecer-se uma descrição dessa população e pormenores sobre os métodos de amostragem. Se o estudo consistir numa revisão sistemática ou meta-análise, devem ser explicados os critérios de seleção e elegibilidade dos estudos;

   c) Variáveis;

   d) Fontes de dados: estratégias e fontes de dados que permitem determinar as exposições, os efeitos e todas as outras variáveis relevantes para os objetivos do estudo. Se o estudo utilizar uma fonte de dados existente, como registos de saúde eletrónicos, devem comunicar-se as informações relativas à validade do registo e à codificação dos dados. Em caso de revisão sistemática ou meta-análise, deve descrever-se a estratégia e os processos de pesquisa e quaisquer métodos de confirmação dos dados junto dos investigadores;

   e) Dimensão do estudo: a dimensão projetada do estudo, a precisão almejada para as estimativas do estudo e quaisquer cálculos da dimensão do estudo que permitam detetar, no mínimo, um risco previamente especificado com um poder de interpretação pré-determinado;

   f) Gestão dos dados;

   g) Análise dos dados;

   h) Controlo da qualidade;

   i) Limitações dos métodos de investigação.

10. Proteção dos participantes: salvaguardas com vista ao cumprimento dos requisitos nacionais e da União destinados a garantir o bem-estar e os direitos dos participantes nos estudos de segurança pós-autorização não intervencionais.

11. Gestão e notificação de acontecimentos adversos/reações adversas e outros eventos com importância clínica ocorridos no decurso do estudo.

12. Planos de divulgação e comunicação dos resultados do estudo.

13. Referências.

2. *Formato do resumo do relatório final do estudo*

1. Título e subtítulos, indicando a data do resumo, bem como o nome do autor principal e a organização a que pertence

2. Palavras-chave (no máximo cinco palavras-chave que resumam as principais características do estudo)

3. Fundamentação e contexto

4. Questão estudada e objetivos do estudo

5. Desenho do estudo

6. Parâmetros

▼B

7. Participantes e dimensão do estudo, incluindo abandonos

8. Variáveis e fontes de dados

9. Resultados

10. Discussão (incluindo, quando relevante, uma avaliação do impacto dos resultados do estudo na relação benefício-risco do medicamento)

11. Titular da autorização de introdução no mercado

12. Nome dos investigadores principais e organização a que pertencem.

3. *Formato do relatório final do estudo*

1. Título: título, incluindo um termo comummente utilizado para identificar o desenho do estudo; subtítulos, com a data do relatório final, bem como o nome do autor principal e a organização a que pertence.

2. Resumo: síntese independente, de acordo com o disposto na secção 2 do presente anexo.

3. Titular da autorização de introdução no mercado: nome e endereço do titular da autorização.

4. Investigadores: nome, título, grau académico, endereço e organização do investigador principal e de todos os coinvestigadores; lista de todas as instituições primárias que colaboram no estudo e de outros locais de estudo relevantes.

5. Principais etapas: datas das etapas seguintes:

   a) Início da recolha de dados (data prevista e data real);

   b) Fim da recolha de dados (data prevista e data real);

   c) Relatórios intercalares;

   d) Relatórios provisórios dos resultados do estudo, se aplicável;

   e) Relatório final dos resultados do estudo (data prevista e data real);

   f) Qualquer outra etapa importante do estudo, incluindo a data do registo do estudo no registo eletrónico de estudos.

6. Fundamentação e contexto: descrição dos problemas de segurança que conduziram à realização do estudo e análise crítica dos dados relevantes, publicados ou não publicados, que avalie as informações pertinentes e as lacunas de conhecimentos a colmatar através do estudo.

7. Questão estudada e objetivos do estudo.

8. Alterações e atualizações do protocolo: lista das alterações substanciais e atualizações do protocolo inicial do estudo após o início da recolha dos dados, incluindo uma justificação de cada alteração ou atualização.

9. Métodos de investigação

9.1. Desenho do estudo: elementos-chave do desenho do estudo e fundamentação desta escolha.

▼B

9.2. Parâmetros: parâmetros, locais e datas relevantes do estudo, incluindo períodos de recrutamento, de acompanhamento e de recolha de dados. Em caso de revisão sistemática ou meta-análise, as características dos estudos utilizadas como critérios de elegibilidade e a respetiva fundamentação.

9.3. Participantes: eventuais populações de origem e critérios de elegibilidade dos participantes no estudo. Devem indicar-se as fontes e os métodos de seleção dos participantes, incluindo, se relevante, os métodos de verificação dos casos, bem como o número de abandonos e os seus motivos.

9.4. Variáveis: todos os efeitos observados, exposições, indicadores preditores, fatores de confundimento potenciais e moduladores de efeito, incluindo as definições operacionais. Devem ser fornecidos critérios de diagnóstico, se aplicáveis.

9.5. Fontes dos dados e medição: para cada variável relevante, as fontes de dados e informações pormenorizadas sobre os métodos de avaliação e de medição. Se o estudo tiver utilizado uma fonte de dados existente, como registos de saúde eletrónicos, devem comunicar-se as informações relativas à validade do registo e à codificação dos dados. Em caso de revisão sistemática ou meta-análise, a descrição de todas as fontes de informação, da estratégia de pesquisa, dos métodos de seleção dos estudos, dos métodos de extração dos dados e de quaisquer processos utilizados para a obtenção ou confirmação de dados junto dos investigadores.

9.6. Viés.

9.7. Dimensão do estudo: dimensão, fundamentação de todos os cálculos da dimensão do estudo e dos métodos utilizados para atingir a dimensão do estudo projetada.

9.8. Transformação dos dados: transformações, cálculos ou operações aplicadas aos dados, incluindo o modo como os dados quantitativos foram tratados na análise, os agrupamentos escolhidos e os motivos dessa escolha.

9.9. Métodos estatísticos: descrição dos elementos seguintes:

a) Medidas de síntese principais;

b) Todos os métodos estatísticos aplicados ao estudo;

c) Quaisquer métodos utilizados para examinar subgrupos e interações;

d) Modo como os dados omissos foram abordados;

e) Quaisquer análises de sensibilidade;

f) Eventuais alterações ao plano de análise dos dados incluído no protocolo de estudo, indicando os motivos dessas alterações.

9.10. Controlo da qualidade: mecanismos destinados a garantir a qualidade e integridade dos dados.

10. Resultados: abrange as seguintes subsecções:

10.1. Participantes: número de participantes em cada fase do estudo. Em caso de revisão sistemática ou de meta-análise, o número de estudos examinados, avaliados para verificação da elegibilidade e incluídos na revisão, indicando os motivos da exclusão em cada fase.

10.2. Dados descritivos: características dos participantes no estudo, informações sobre as exposições, os potenciais fatores de confundimento e o número de participantes com dados omissos. Em caso de revisão sistemática ou meta-análise, as características de cada estudo de que foram extraídos dados.

▼B

10.3. Dados sobre os efeitos: número de participantes por categoria dos principais efeitos observados.

10.4. Principais resultados: estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas em função dos fatores de confundimento, indicando a respetiva precisão. Se for relevante, as estimativas do risco relativo devem ser convertidas em risco absoluto para um período de tempo significativo.

10.5. Outras análises.

10.6. Acontecimentos adversos e reações adversas.

11. Discussão

11.1. Principais resultados: principais resultados no que diz respeito aos objetivos do estudo, investigação anterior que corrobora ou contradiz os resultados do estudo de segurança pós-autorização realizado e, se relevante, impacto dos resultados na relação benefício-risco do medicamento.

11.2. Limitações: limitações do estudo tendo em conta as circunstâncias que possam ter afetado a qualidade ou integridade dos dados, limitações da abordagem do estudo e métodos utilizados para as resolver, fontes potenciais de viés e imprecisão, validação dos acontecimentos. Devem discutir-se tanto a direção como a magnitude dos potenciais vieses.

11.3. Interpretação: interpretação dos resultados tendo em conta os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos similares e outras provas relevantes.

11.4. Possibilidade de generalização.

12. Referências.