

Jornal Oficial

das Comunidades Europeias

ISSN 1012-9219

L 311

44.º ano

28 de Novembro de 2001

Edição em língua
portuguesa

Legislação

Índice

I *Actos cuja publicação é uma condição da sua aplicabilidade*

- ★ **Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários** 1
- ★ **Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano** 67

Preço: 24,50 EUR

PT

Os actos cujos títulos são impressos em tipo fino são actos de gestão corrente adoptados no âmbito da política agrícola e que têm, em geral, um período de validade limitado.

Os actos cujos títulos são impressos em tipo negro e precedidos de um asterisco são todos os restantes.

I

(Actos cuja publicação é uma condição da sua aplicabilidade)

DIRECTIVA 2001/82/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 6 de Novembro de 2001

que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

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

Tendo em conta a proposta da Comissão,

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

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

Considerando o seguinte:

(1) A Directiva 81/851/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos medicamentos veterinários ⁽³⁾, a Directiva 81/852/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários ⁽⁴⁾, a Directiva 90/677/CEE do Conselho, de 13 de Dezembro de 1990, que alarga o âmbito de aplicação da Directiva 81/851/CEE, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos medicamentos veterinários e que estabelece normas adicionais para medicamentos imunológicos veterinários ⁽⁵⁾, a Directiva 92/74/CEE do Conselho, de 22 de Setembro de 1992, que alarga o âmbito de aplicação da Directiva 81/851/CEE, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos veterinários e que estabelece disposições complementares para os medicamentos homeopáticos veterinários ⁽⁶⁾, foram por diversas vezes alteradas de modo substancial. É conveniente, por uma questão de lógica e clareza, proceder à codificação das referidas directivas num único texto.

(2) Qualquer regulamentação em matéria de produção e de distribuição dos medicamentos veterinários deve ter como objectivo principal a protecção da saúde pública.

(3) Porém, este objectivo deve ser conseguido através de meios que não prejudiquem o desenvolvimento da indústria e o comércio de medicamentos na Comunidade.

(4) Os Estados-Membros têm já determinadas disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos veterinários. Estas divergem em princípios essenciais, criando assim obstáculos ao comércio de medicamentos na Comunidade e prejudicando, portanto, o funcionamento do mercado interno.

(5) É importante, por consequência, eliminar estes obstáculos e, para atingir este objectivo, é necessária uma aproximação das disposições em questão.

(6) Do ponto de vista da saúde pública e da livre circulação dos medicamentos veterinários, é necessário que as autoridades competentes disponham de todas as informações úteis relativas a medicamentos veterinários autorizados sob forma de resumos aprovados das características dos produtos.

(7) Excepto no que respeita aos medicamentos sujeitos ao processo comunitário centralizado de autorização previsto no Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização dos medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ⁽⁷⁾, a autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado dada pela autoridade competente de um Estado-Membro deve ser reconhecida pelas autoridades competentes dos restantes Estados-Membros, a menos que haja fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento veterinário em questão pode constituir um risco para a saúde humana ou animal, ou para o ambiente. Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à eficácia, qualidade ou

⁽¹⁾ JO C 75 de 15.3.2000, p. 11.

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

⁽³⁾ JO L 317 de 6.11.1981, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2000/37/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 25).

⁽⁴⁾ JO L 317 de 6.11.1981, p. 16. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/104/CE da Comissão (JO L 3 de 6.1.2000, p. 18).

⁽⁵⁾ JO L 373 de 31.12.1990, p. 26.

⁽⁶⁾ JO L 297 de 13.10.1992, p. 12.

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

- segurança de um medicamento, deve ser realizada a nível comunitário, uma análise científica da questão que resulte numa decisão inequívoca nessa matéria e vinculativa dos Estados-Membros em questão. A referida decisão deve ser adoptada na sequência de um procedimento rápido que assegure a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros.
- (8) Para este fim, é conveniente criar o Comité dos Medicamentos Veterinários no âmbito da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, instituída pelo referido Regulamento (CEE) n.º 2309/93.
- (9) A presente directiva apenas constitui uma fase na realização do objectivo da livre circulação dos medicamentos veterinários. Para este efeito serão necessárias novas medidas, tendo em conta a experiência adquirida, nomeadamente no seio do Comité dos Medicamentos Veterinários, a fim de eliminar os obstáculos à livre circulação que ainda subsistem.
- (10) Os alimentos medicamentosos não estão abrangidos pela presente directiva, mas é necessário, tanto por razões de saúde pública como económicas, proibir a utilização de medicamentos não autorizados para o fabrico de alimentos medicamentosos.
- (11) As noções de nocividade e de efeito terapêutico só podem ser examinadas em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, que varia de acordo com o progresso do conhecimento científico e com o fim a que se destina o medicamento. Os documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem demonstrar que o benefício conjuntamente com a eficácia do medicamento se sobrepõem aos riscos potenciais. Se tal não for demonstrado, o pedido deve ser rejeitado.
- (12) A autorização de introdução no mercado deve ser recusada quando o efeito terapêutico não existe ou não está suficientemente provado. A noção de efeito terapêutico deve entender-se como o efeito prometido pelos fabricantes.
- (13) A autorização de introdução no mercado deve ser também recusada quando o período de espera indicado é insuficiente para eliminar os perigos que os resíduos apresentam para a saúde.
- (14) Antes da concessão de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento imunológico veterinário, o fabricante deve comprovar a sua capacidade de garantir de modo contínuo a conformidade dos lotes.
- (15) As autoridades competentes devem também poder proibir a utilização de um medicamento imunológico veterinário caso a resposta imunológica dos animais tratados interfira com o funcionamento de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, erradicação ou controlo de uma dada doença veterinária.
- (16) Relativamente aos medicamentos homeopáticos, importa fornecer prioritariamente aos seus utilizadores indicações muito claras quanto ao seu carácter homeopático e garantias bastantes quanto à sua qualidade e inocuidade.
- (17) As regras relativas ao fabrico, controlo e inspecções dos medicamentos homeopáticos veterinários devem ser harmonizadas, por forma a permitir a circulação de medicamentos seguros e de boa qualidade em toda a Comunidade.
- (18) Dadas as características específicas dos medicamentos homeopáticos veterinários, como o seu reduzidíssimo teor de princípios activos e a dificuldade de se lhes aplicar a metodologia estatística convencional dos ensaios clínicos, se afigura aconselhável prever um processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos veterinários tradicionais colocados no mercado sem indicações terapêuticas e sob uma forma terapêutica e uma dosagem que não apresentem riscos para o animal.
- (19) No que respeita aos medicamentos homeopáticos veterinários comercializados com indicações terapêuticas ou com uma apresentação susceptível de acarretar riscos, a ponderar em função do efeito terapêutico pretendido, devem ser aplicadas as regras habituais de autorização de introdução dos medicamentos veterinários no mercado. No entanto, os Estados-Membros devem poder aplicar regras específicas na avaliação dos resultados dos ensaios destinados a determinar a segurança e a eficácia destes medicamentos destinados a animais de companhia e às espécies exóticas, desde que as notifiquem à Comissão.
- (20) Por forma a proteger melhor a saúde humana e animal e a evitar duplicações desnecessárias de esforços ao analisar os pedidos de autorização de introdução de medicamentos veterinários no mercado, os Estados-Membros devem elaborar sistematicamente relatórios de avaliação para cada medicamento veterinário que autorizem, bem como proceder ao intercâmbio de relatórios, mediante pedido. Além disso, os Estados-Membros devem poder suspender a análise de um pedido de autorização de introdução de medicamentos veterinários no mercado que já esteja em estudo noutro Estado-Membro, com vista a reconhecerem a decisão tomada por este último.
- (21) A fim de facilitar a circulação dos medicamentos veterinários e de evitar que os controlos realizados num Esta-

- do-Membro sejam feitos de novo noutro Estado-Membro, é necessário aplicar aos medicamentos veterinários requisitos mínimos de fabrico e de importação de países terceiros e requisitos mínimos para a concessão das autorizações correspondentes.
- (22) Deve-se garantir a qualidade dos medicamentos veterinários fabricados na Comunidade, mediante a exigência de observância dos princípios de boa prática de fabrico de medicamentos, independentemente do seu destino final.
- (23) Devem igualmente ser tomadas medidas para que os distribuidores de medicamentos veterinários sejam autorizados pelos Estados-Membros e conservem registos adequados.
- (24) As normas e protocolos para a execução dos ensaios dos medicamentos veterinários são um meio eficaz para o controlo desses medicamentos e, por conseguinte, para a protecção da saúde pública, podendo igualmente facilitar a circulação dos medicamentos veterinários ao fixarem normas comuns para a condução dos ensaios e a constituição dos processos e permitem que as autoridades competentes se pronunciem com base em ensaios uniformizados e em função de critérios comuns, contribuindo assim para evitar as divergências de apreciação.
- (25) É desejável definir de modo mais preciso os casos em que não é necessário fornecer os resultados dos testes farmacológicos, toxicológicos, ou dos ensaios clínicos para obter autorização para a introdução no mercado de um medicamento veterinário análogo a um produto inovador, garantido simultaneamente que as firmas inovadoras não sejam prejudicadas. Convém, contudo, por razões de interesse público, não repetir, sem que haja absoluta necessidade, os testes efectuados com animais.
- (26) Após a realização do mercado interno, os controlos específicos tendentes a garantir a qualidade dos medicamentos veterinários de Estados terceiros apenas poderão cessar se a Comunidade tiver adoptado medidas adequadas para garantir a realização dos controlos necessários no país exportador.
- (27) Para continuar a garantir a segurança dos medicamentos veterinários disponíveis, é necessário que os sistemas de farmacovigilância da Comunidade sejam continuamente adaptados ao progresso científico e técnico.
- (28) Por razões de protecção da saúde pública, devem ser recolhidos e analisados dados relevantes sobre reacções adversas no ser humano associadas à utilização dos medicamentos veterinários.
- (29) Os sistemas de farmacovigilância devem atender aos dados disponíveis sobre ineficácia.
- (30) Por outro lado, a recolha de dados sobre reacções adversas em caso de utilização não contemplada na rotulagem, sobre os estudos feitos para determinar a validade do período de espera e sobre os riscos potenciais ambientais pode contribuir para a melhor vigilância regular da boa utilização dos medicamentos veterinários.
- (31) É necessário tomar em consideração as mudanças decorrentes quer da harmonização internacional das definições e da terminologia, quer da evolução tecnológica no domínio da farmacovigilância.
- (32) A utilização crescente de meios electrónicos de transmissão de informação sobre reacções adversas aos medicamentos veterinários introduzidos no mercado comunitário destina-se a contribuir para a criação de um ponto único de comunicação das referidas reacções que permita, além do mais, a utilização dessa informação pelas autoridades competentes de todos os Estados-Membros.
- (33) A Comunidade está interessada em assegurar a coerência dos sistemas de farmacovigilância veterinária, abrangendo, por um lado os medicamentos objecto de um processo de autorização centralizada e, por outro, os medicamentos objecto de processos de outro tipo.
- (34) É também necessário que os titulares de autorizações de introdução no mercado assumam a responsabilidade de uma farmacovigilância contínua, centrada sobre a prevenção, no que respeita aos medicamentos veterinários que introduzam no mercado.
- (35) As medidas necessárias à execução da presente directiva serão aprovadas nos termos da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ⁽¹⁾.
- (36) A fim de aumentar a protecção da saúde pública, importa especificar que os alimentos para consumo humano não podem provir de animais utilizados em ensaios clínicos de medicamentos veterinários a menos que tenha sido fixado um limite máximo de resíduos do medicamento veterinário em questão, em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, de 26 de Junho de 1990, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal ⁽²⁾.
- (37) Deve ser conferida à Comissão competência para adoptar quaisquer modificações ao anexo I necessárias à sua adaptação ao progresso científico e técnico.

⁽¹⁾ JO L 184 de 17.7.1999, p. 23 (rectificação no JO L 269 de 19.10.1999, p. 45).

⁽²⁾ JO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1274/2001 da Comissão (JO L 175 de 28.6.2001, p. 14).

(38) A presente directiva não deve pôr em causa as obrigações dos Estados-Membros no que concerne aos prazos de transposição indicados na parte B do anexo II.

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINIÇÕES

Artigo 1.º

Para efeitos da presente directiva, entende-se por:

1) *Especialidade farmacêutica:*

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

2) *Medicamento veterinário:*

toda a substância ou composição apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças em animais.

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

3) *Medicamento veterinário pré-fabricado:*

qualquer medicamento veterinário, preparado antecipadamente e que não corresponda à definição das especialidades farmacêuticas, introduzido no mercado sob uma forma farmacêutica utilizável sem transformação.

4) *Substância:*

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

— humana, tal como

o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano;

— animal, tal como

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

— vegetal, tal como

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

— química, tal como

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

5) *Mistura prévia para alimentos medicamentosos:*

qualquer medicamento veterinário preparado antecipadamente, tendo em vista o fabrico posterior de alimentos medicamentosos.

6) *Alimentos medicamentosos:*

qualquer mistura de medicamento(s) veterinário(s) e de alimento(s) preparada antes da sua introdução no mercado e destinada a ser administrada aos animais sem transformação, devido às propriedades curativas ou preventivas ou outras propriedades do medicamento referidas no ponto 2.

7) *Medicamento imunológico veterinário:*

um medicamento veterinário, administrado aos animais a fim de provocar uma imunidade activa ou passiva ou diagnosticar o estado imunológico.

8) *Medicamento homeopático veterinário:*

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

Um medicamento homeopático veterinário também pode conter vários princípios.

9) *Período de espera:*

período necessário entre a última administração do medicamento veterinário nas condições habituais do seu emprego e a produção de géneros alimentícios provenientes desses animais a fim de garantir que tais géneros alimentícios não contenham quaisquer resíduos em quantidades superiores aos limites máximos estabelecidos nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90.

10) *Reacção adversa:*

qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no animal na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na modificação de funções fisiológicas.

11) *Reacção adversa em seres humanos:*

qualquer reacção nociva e involuntária num ser humano após exposição a um medicamento veterinário.

12) *Reacção adversa grave:*

qualquer reacção adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, conduza a incapacidade persistente ou significativa, envolva uma anomalia congénita ou conduza a sinais permanentes ou prolongados nos animais tratados.

13) *Reacção adversa inesperada:*

qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade ou consequências não sejam compatíveis com o resumo das características do produto.

14) *Relatório periódico actualizado de segurança:*

o registo periódico de informações nos termos do artigo 75.º

15) *Estudo de segurança pós-autorização:*

um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com a autorização de comercialização, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança relativo a um medicamento veterinário autorizado.

16) *Utilização não contemplada no resumo:*

qualquer utilização que não esteja em conformidade com o resumo das características do produto, nomeadamente o uso incorrecto ou o abuso grave do medicamento.

17) *Comércio por grosso de medicamentos veterinários:*

qualquer actividade que compreenda a compra, venda, importação, exportação ou qualquer outra transacção comercial de medicamentos veterinários, com fins lucrativos ou não, com excepção de:

- fornecimento, por um fabricante, de medicamentos veterinários fabricados por si próprio,
- comércio a retalho de medicamentos veterinários por parte de pessoas que podem realizar essa actividade nos termos do artigo 66.º

18) *Agência:*

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

19) *Risco para a saúde humana ou animal ou para o ambiente:*

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

TÍTULO II

ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Artigo 2.º

A disposições da presente directiva são aplicáveis aos medicamentos veterinários destinados a serem introduzidos no mercado, quer se apresentem nomeadamente sob a forma de especialidades farmacêuticas, de medicamentos veterinários pré-fabricados, ou de misturas prévias para alimentos medicamentosos.

Artigo 3.º

A presente directiva não é aplicável:

- 1) Aos alimentos medicamentosos tal como definidos pela Directiva 90/167/CEE do Conselho, de 26 de Março de 1990, que estabelece as condições de preparação, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na Comunidade ⁽¹⁾.

Contudo, os alimentos medicamentosos só podem ser preparados a partir de misturas prévias para alimentos medicamentosos que tenham sido autorizados em conformidade com a presente directiva.

- 2) Aos medicamentos imunológicos veterinários inactivados fabricados a partir de organismos patogénicos e antígenos provenientes de um animal ou de uma exploração e empregues no tratamento desse animal ou dessa exploração na mesma localidade.
- 3) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo uma receita destinada a um animal específico (fórmula magistral).
- 4) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo as indicações de uma farmacopeia e destinados a ser directamente entregues ao utilizador final (fórmula oficial).
- 5) Aos medicamentos veterinários à base de isótopos radioactivos.
- 6) Aos aditivos referidos na Directiva 70/524/CEE do Conselho, de 23 de Novembro de 1970, relativa aos aditivos na alimentação para animais ⁽²⁾, e incorporados nos alimentos para animais e aos alimentos suplementares para animais nas condições previstas na referida directiva.

Todavia, os Estados-Membros podem, ao aplicarem o artigo 10.º, n.º 1, alínea c) e n.º 2, tomar em consideração os medicamentos a que se referem os pontos 3 e 4 do primeiro parágrafo.

Artigo 4.º

1. Os Estados-Membros podem prever não aplicar a presente directiva aos medicamentos imunológicos veterinários inactivados fabricados a partir de organismos patogénicos e antígenos provenientes de um animal ou de uma exploração e empregues no tratamento desse animal ou dessa exploração na mesma localidade.

⁽¹⁾ JO L 92 de 7.4.1990, p. 42.

⁽²⁾ JO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 45/1999 da Comissão (JO L 6 de 12.1.1999, p. 3).

2. Os Estados-Membros podem consentir, nos territórios respectivos, no caso de medicamentos veterinários que se destinem exclusivamente a ser utilizados para os peixes de aquário, as aves de gaiola, os pombos-correio, os animais de viveiro e os pequenos roedores, derrogações dos artigos 5.º, 7.º e 8.º, desde que estes medicamentos não contenham substâncias cuja utilização necessite um controlo veterinário e que tenham sido tomadas as medidas para evitar uma utilização abusiva destes medicamentos para outros animais.

TÍTULO III

INTRODUÇÃO NO MERCADO

CAPÍTULO I

Autorização de introdução no mercado

Artigo 5.º

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

Artigo 6.º

A fim de que um medicamento veterinário possa ser objecto de uma autorização de introdução no mercado para a administração a animais produtores de alimentos, as substâncias activas que contêm devem constar dos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90.

Artigo 7.º

Sempre que a situação sanitária o exija, os Estados-Membros podem autorizar a introdução no mercado ou a administração a animais de medicamentos veterinários autorizados por outro Estado-Membro em conformidade com a presente directiva.

Artigo 8.º

Em caso de doenças epidemiológicas graves, os Estados-Membros podem permitir provisoriamente a utilização de medicamentos imunológicos veterinários na falta de medicamentos adequados sem autorização de introdução no mercado, depois de informarem a Comissão das condições circunstanciadas de utilização.

Artigo 9.º

Nenhum medicamento veterinário pode ser ministrado a animais sem que tenha sido emitida a autorização de introdução no mercado, excepto quando se trate dos ensaios de medicamentos veterinários mencionados no n.º 3, alínea j), do artigo 12.º que tenham sido aceites pelas autoridades nacionais competentes, após comunicação ou autorização, em conformidade com a legislação nacional em vigor.

Artigo 10.º

1. Caso não exista nenhum medicamento permitido para uma doença e para evitar um sofrimento inaceitável aos animais, os Estados-Membros podem excepcionalmente permitir que seja ministrado por um veterinário, ou sob a sua responsabilidade pessoal directa, a um ou a um pequeno número de animais de uma determinada exploração agrícola:

a) Um medicamento veterinário autorizado no Estado-Membro em causa, por força da presente directiva ou do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, para utilização noutras espécies animais, ou para outras doenças na mesma espécie;

ou

b) Se não existir o medicamento referido na alínea a), um medicamento autorizado para utilização em seres humanos no Estado-Membro em causa, por força da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano ⁽¹⁾, ou do Regulamento (CEE) n.º 2309/93;

ou

c) Se não existir o medicamento referido na alínea b), e dentro dos limites resultantes da legislação do Estado-Membro interessado, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente segundo receita veterinária por uma pessoa para tal autorizada pela legislação nacional.

Para efeitos do primeiro parágrafo, a expressão «a um ou a um pequeno número de animais de uma determinada exploração agrícola», abrange igualmente os animais de companhia e deve ser objecto de interpretação lata no que respeita à espécie de animais menores ou exóticos não produtores de alimentos.

2. O disposto no n.º 1 aplica-se no caso de animais produtores de alimentos, desde que tal medicamento apenas contenha substâncias existentes num medicamento veterinário autorizado no Estado-Membro em causa para tais animais, e que o veterinário responsável estabeleça um período de espera adequado para os animais produtores de alimentos.

A menos que o medicamento utilizado indique um período de espera para as espécies em causa, o período de espera especificado não pode ser inferior a:

7 dias: para os ovos,

7 dias: para o leite,

28 dias: para a carne de aves de capoeira e de mamíferos, incluindo gorduras e miudezas,

500 graus-dias: para o peixe.

⁽¹⁾ Ver página 67 do presente Jornal Oficial.

No caso de um medicamento homeopático veterinário cujo conteúdo em substância activa se encontre presente numa concentração igual ou menor a uma parte por milhão, o período de espera referido no primeiro ou no segundo parágrafo será nulo.

Artigo 11.º

Sempre que o veterinário aplicar o disposto no artigo 10.º, registará todas as informações adequadas, mencionando a data de exame dos animais, a identificação do proprietário, o número de animais tratados, o diagnóstico, os medicamentos prescritos, as doses ministradas, a duração do tratamento e os períodos de espera recomendados. Deve manter esses registos à disposição para fins de inspecção pelas autoridades competentes durante um período de, pelo menos, três anos. Os Estados-Membros podem alargar esta obrigação a animais não produtores de alimentos.

Artigo 12.º

1. Para efeitos de obtenção de uma autorização de introdução no mercado, que não derive do processo estabelecido pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93, deve ser apresentado um pedido à autoridade competente do Estado-Membro em causa.

2. Uma autorização de introdução no mercado só pode ser concedida a um requerente que esteja estabelecido na Comunidade.

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

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, se for o caso, do fabricante ou fabricantes envolvidos e dos locais em que se processa o fabrico;
- b) Denominação do medicamento veterinário (nome comercial, denominação comum, acompanhada ou não de uma marca ou do nome do fabricante, denominação científica ou fórmula, acompanhada ou não de uma marca ou do nome do fabricante);
- c) Composições qualitativas e quantitativas relativamente a todos os componentes do medicamento veterinário, utilizando a terminologia habitual e não a fórmula química molecular, e com a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, caso essa denominação exista;
- d) Descrição do método de fabrico;
- e) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;
- f) Posologia para as diferentes espécies animais a que o medicamento veterinário se destina, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade proposto;
- g) Se for caso disso, motivos de quaisquer medidas de precaução e de segurança a adoptar aquando da armazenagem

do medicamento, da sua administração a animais e da eliminação de resíduos, bem como indicações sobre quaisquer riscos potenciais que o produto apresente para o ambiente e para a saúde dos seres humanos, animais ou plantas;

- h) Indicação do período de espera. Se necessário, o requerente proporá e fundamentará um nível de resíduos aceitável nos géneros alimentícios que não apresente riscos para o consumidor, bem como métodos de análise de rotina que as autoridades competentes possam utilizar para a detecção de resíduos;
 - i) Descrição dos métodos de controlo empregues pelo fabricante (análise qualitativa e quantitativa dos componentes e do produto acabado, testes específicos, por exemplo testes de esterilidade, testes da presença de pirogéneos, da presença de metais pesados, testes de estabilidade, testes biológicos e de toxicidade e testes sobre os produtos intermédios do fabrico);
 - j) Resultados de:
 - testes físico-químicos, biológicos ou microbiológicos,
 - testes toxicológicos e farmacológicos,
 - ensaios clínicos;
 - k) Um resumo das características do produto, em conformidade com o artigo 14.º, e uma ou mais amostras ou reproduções do modelo para venda do medicamento veterinário e da literatura;
 - l) Um documento que comprove que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos veterinários no seu próprio país;
 - m) Uma cópia de toda e qualquer autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário em questão emitida noutro Estado-Membro ou num país terceiro, bem como uma lista dos Estados-Membros em que estiver a proceder-se à análise dos pedidos de autorização apresentados nos termos da presente directiva, uma cópia do resumo das características do produto, apresentado pelo requerente, em conformidade com o artigo 14.º, ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro, em conformidade com o artigo 25.º, bem como uma cópia do folheto informativo, as informações pormenorizadas sobre toda e qualquer decisão de recusa de autorização, quer na Comunidade quer num país terceiro, e a respectiva fundamentação.
- Esta informação deve ser actualizada sempre que necessário;
- n) No caso dos medicamentos que contenham substâncias activas novas não referidas nos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, uma cópia dos documentos apresentados à Comissão nos termos do anexo V do referido regulamento.

Artigo 13.º

1. Em derrogação do n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e sem prejuízo da legislação relativa à protecção da propriedade industrial e comercial:

- a) Não será exigido ao requerente que forneça os resultados dos testes toxicológicos e farmacológicos ou dos ensaios clínicos, caso possa comprovar:
- i) Ou que o medicamento veterinário é basicamente análogo a um medicamento autorizado no Estado-Membro em que o pedido foi apresentado e que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário original consentiu em que os dados toxicológicos, farmacológicos e/ou clínicos contidos no processo do medicamento veterinário original fossem utilizados para efeitos da análise do pedido em questão,
 - ii) Ou, através do recurso a referências pormenorizadas à bibliografia científica, que o componente ou componentes do medicamento veterinário tem ou têm indicação terapêutica bem determinada, com eficácia comprovada e um nível de segurança aceitável,
 - iii) Ou que o medicamento veterinário é basicamente análogo a um medicamento autorizado na Comunidade há, pelo menos, seis anos segundo as disposições comunitárias em vigor e comercializado no Estado-Membro a que o pedido se refere; esse período é aumentado para dez anos no caso de medicamentos de alta tecnologia autorizados nos termos do n.º 5 do artigo 2.º da Directiva 87/22/CEE do Conselho ⁽¹⁾. Qualquer Estado-Membro pode igualmente alargar esse período para dez anos, através de decisão única que abranja todos os medicamentos comercializados no seu território, se considerar que as exigências da saúde pública assim o exigem. Os Estados-Membros podem não aplicar o período de seis anos acima mencionado para além da data-limite da vigência de uma licença que proteja o medicamento original;
- b) No caso de novos medicamentos veterinários com componentes conhecidos, mas cuja associação não tenha ainda sido empregue com fins terapêuticos, devem ser fornecidos os resultados dos testes toxicológicos e farmacológicos e dos ensaios clínicos relativos à associação, embora não seja necessário fornecer a documentação relativa a cada um dos componentes específicos.

2. Aplica-se por analogia o anexo I quando se apresente uma documentação bibliográfica pormenorizada nos termos do n.º 1, subalínea ii) da alínea e).

Artigo 14.º

O resumo das características do produto deve incluir as seguintes informações:

- 1) Denominação do medicamento veterinário.

- 2) Composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas e dos componentes do excipiente cujo conhecimento seja essencial à administração adequada do medicamento. Devem ser empregues as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde, quando existam, ou, caso contrário, a denominação vulgar ou a denominação química.
- 3) Forma farmacêutica.
- 4) Propriedades farmacológicas e, se tal informação for útil para fins terapêuticos, características farmacocinéticas.
- 5) Características clínicas:
 - 5.1. Espécies a que se dirige.
 - 5.2. Indicações de utilização, especificando as espécies a que se dirige.
 - 5.3. Contra-indicações.
 - 5.4. Reacções adversas (frequência e gravidade).
 - 5.5. Medidas de precaução especiais aquando da utilização.
 - 5.6. Emprego durante a gravidez e a lactação.
 - 5.7. Interações medicamentosas e outras formas de interacção.
 - 5.8. Posologia e modo de administração.
 - 5.9. Dose excessiva (sintomas, medidas urgentes, antídotos) (se necessário).
 - 5.10. Advertências especiais para cada uma das espécies a que se dirige.
 - 5.11. Períodos de espera.
 - 5.12. Precauções especiais de segurança a adoptar pela pessoa que ministra o medicamento a animais.
- 6) Características farmacêuticas:
 - 6.1. Incompatibilidades principais.
 - 6.2. Prazo de validade, se for caso disso, após reconstituição do medicamento ou após o recipiente ter sido aberto pela primeira vez.
 - 6.3. Precauções especiais de conservação.
 - 6.4. Natureza e conteúdo do recipiente.
 - 6.5. Precauções especiais relativas à eliminação de um medicamento não utilizado ou dos seus resíduos, caso existam.
- 7) Nome ou denominação social e domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado.

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

Artigo 15.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que os documentos e informações enumerados no n.º 3, alíneas h), i) e j), do artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º sejam estabelecidos por peritos que possuam as qualificações técnicas ou profissionais necessárias, antes de serem apresentados às autoridades competentes.

Estes documentos e informações serão assinados pelos referidos peritos.

2. De acordo com a sua qualificação, a função dos peritos é:

- a) Efectuar trabalhos relacionados com a sua especialidade (análises, farmacologia e ciências experimentais análogas, clínica) e descrever objectivamente os resultados obtidos (quantitativos e qualitativos);
- b) Descrever as verificações que fizeram em conformidade com o anexo I, e dizer nomeadamente:
 - i) No caso do analista, se o medicamento está de acordo com a composição declarada, justificando os métodos de controlo que serão utilizados pelo fabricante;
 - ii) No caso do farmacologista, bem como do especialista com as competências adequadas:
 - qual a toxicidade do medicamento e quais as propriedades farmacológicas observadas,
 - se, após a administração do medicamento veterinário, nas condições normais de utilização, e tendo sido respeitado o período de espera indicado, os géneros alimentícios provenientes dos animais tratados não contêm resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor,
 - iii) No caso do clínico, se pôde verificar nos animais tratados com o medicamento os efeitos que correspondem às informações dadas pelo fabricante, nos termos do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, se o medicamento é bem tolerado, qual a posologia que aconselha e as eventuais contra-indicações e reacções adversas;
- c) Justificar o eventual recurso à documentação bibliográfica referida no n.º 1 do artigo 13.º, subalínea ii) da alínea a).

3. Os relatórios pormenorizados dos peritos formam parte integrante da documentação que o requerente deve apresentar às autoridades competentes. A cada um desses relatórios será apenso um breve *curriculum vitae* do perito.

CAPÍTULO 2

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários

Artigo 16.º

1. Os Estados-Membros devem velar por que os medicamentos homeopáticos veterinários fabricados e introduzidos no mercado comunitário sejam registados ou autorizados em conformidade com o disposto nos n.ºs 1 e 2 do artigo 17.º, no artigo 18.º e no artigo 19.º Cada Estado-Membro deve tomar em devida consideração os registos ou autorizações já concedidos por outros Estados-Membros.

2. Os Estados-Membros podem abster-se de criar um processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos veterinários referidos nos n.ºs 1 e 2 do artigo 17.º, devendo informar a Comissão em conformidade. Neste caso, os referidos Estados-Membros devem permitir a utilização no seu território dos medicamentos registados por outros Estados-Membros, em conformidade com os n.ºs 1 e 2 do artigo 17.º e com o artigo 18.º

Artigo 17.º

1. Só podem ser submetidos a autorização por meio de um processo de registo simplificado especial os medicamentos homeopáticos veterinários que preencham todas as condições a seguir enumeradas:

- quando se destinem a ser administrados a animais de companhia ou a espécies exóticas não produtoras de alimentos,
- quando a via de administração se encontre descrita na *Farmacopeia Europeia* ou, na falta desta, nas farmacopeias actualmente utilizadas oficialmente nos Estados-Membros,
- quando se verifique a ausência de indicações terapêuticas específicas no rótulo ou em qualquer informação relativa ao medicamento veterinário,
- quando apresentem um grau de diluição que garanta a inocuidade do medicamento; em especial, o medicamento não pode conter nem mais de uma parte por 10 000 da tintura-mãe nem mais de 1/100 da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia para as substâncias activas cuja presença num medicamento alopático acarrete a obrigação de apresentar uma receita médica.

Os Estados-Membros estabelecerão a classificação em matéria de distribuição do medicamento, quando for feito o seu registo.

2. Com excepção da prova de efeito terapêutico, ao processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos veterinários mencionados no n.º 1 são aplicáveis por analogia os critérios e as normas de processo previstos no capítulo III, com excepção do artigo 25.º

3. No entanto, não é requerida a prova do efeito terapêutico, no que respeita aos medicamentos homeopáticos veterinários registados em conformidade com o n.º 1 do presente artigo ou, eventualmente, admitidos nos termos do n.º 2 do artigo 16.º

Artigo 18.º

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

- denominação científica ou outra denominação constante de uma farmacopeia da(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s), com menção das várias vias de administração, apresentações e graus de diluição que se pretendem registar,
- processo que descreva o modo de obtenção e o controlo da(s) matéria(s)-prima(s) e que fundamente o seu carácter homeopático, com base em bibliografia adequada; no caso dos medicamentos homeopáticos veterinários que contenham substâncias biológicas, uma descrição das medidas tomadas para assegurar a inexistência de quaisquer agentes patogénicos,
- processo de fabrico e controlo de todas as apresentações e descrição dos métodos de diluição e de dinamização,
- autorização de fabrico dos medicamentos em questão,
- copia dos registos ou autorizações eventualmente obtidos para os mesmos medicamentos noutros Estados-Membros,
- uma ou mais amostras ou reproduções da embalagem externa e do acondicionamento primário dos medicamentos a registar,
- dados relativos à estabilidade do medicamento.

Artigo 19.º

1. Os medicamentos homeopáticos veterinários não previstos no n.º 1 do artigo 17.º devem ser autorizados em conformidade com os artigos 12.º a 15.º e com o capítulo III.

2. Qualquer Estado-Membro pode introduzir ou manter no seu território normas especiais para os ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos dos medicamentos homeopáticos veterinários destinados aos animais de companhia e às espécies exóticas não produtoras de alimentos, para além das referidas no n.º 1 do artigo 17.º, em conformidade com os princípios e as particularidades da medicina homeopática praticada nesse Estado-Membro.

Nesse caso, o Estado-Membro notificará a Comissão das normas especiais em vigor.

Artigo 20.º

O presente capítulo não abrange os medicamentos veterinários imunológicos.

As disposições dos títulos VI e VII são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários.

CAPÍTULO 3

Procedimento relativo à autorização de introdução no mercado

Artigo 21.º

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

2. Caso um Estado-Membro tenha conhecimento de que um pedido de autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado se encontra já em análise noutro Estado-Membro, o primeiro destes Estados-Membros pode decidir suspender a análise pormenorizada do pedido, a fim de aguardar o relatório de avaliação elaborado pelo Estado-Membro da primeira apresentação, em conformidade com o n.º 4 do artigo 25.º

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

Artigo 22.º

Caso um Estado-Membro seja notificado, em conformidade com o n.º 3, alínea m), do artigo 12.º, de que outro Estado-Membro autorizou um medicamento objecto de um pedido de autorização no Estado-Membro em questão, o primeiro Estado-Membro deve imediatamente solicitar às autoridades do Estado-Membro que concedeu a autorização o envio do relatório de avaliação referido no segundo parágrafo do n.º 4 do artigo 25.º

No prazo de 90 dias a contar da recepção do relatório de avaliação, o Estado-Membro em questão reconhecerá a decisão do primeiro Estado-Membro e o resumo das características do produto por ele aprovado ou, se considerar que existem fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento veterinário pode constituir um risco para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, dará aplicação ao processo previsto nos artigos 33.º a 38.º

Artigo 23.º

Para instruir o pedido apresentado em execução do disposto no artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º a autoridade competente de um Estado-Membro:

- 1) Deve verificar se o processo apresentado está em conformidade com o artigo 12.º e com o n.º 1 do artigo 13.º e examinar, com base nos relatórios estabelecidos pelos peritos, em conformidade com os n.ºs 2 e 3 do artigo 15.º, se estão preenchidas as condições de emissão da autorização de introdução no mercado.
- 2) Pode submeter o medicamento veterinário, as suas matérias-primas e se necessário os seus produtos intermédios, ou quaisquer outros dos seus componentes, ao controlo de um laboratório estatal ou de um laboratório designado para o efeito, e garantir que os métodos de controlo empregues pelo fabricante e descritos no processo, em conformidade com o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º, são satisfatórios.
- 3) Pode, se for caso disso, exigir ao requerente que complete o processo no que respeita aos elementos referidos no artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º Quando a autoridade competente fizer uso desta faculdade, os prazos previstos no artigo 21.º ficam suspensos, até que tenham sido fornecidos os dados complementares pedidos. Da mesma forma, os prazos referidos ficam suspensos, se for caso disso, para conceder ao requerente o tempo necessário para se explicar oralmente ou por escrito.
- 4) Pode exigir que o requerente apresente substâncias em quantidades suficientes para o controlo do método de detecção analítica proposto pelo requerente, em conformidade com o n.º 3, alínea h), do artigo 12.º, e para proceder à sua aplicação nos processos de controlo de rotina destinados à detecção da presença de resíduos do medicamento veterinário em causa.

Artigo 24.º

Os Estados-Membros tomarão as medidas adequadas a fim de que:

- a) As autoridades competentes verifiquem se os fabricantes e os importadores de medicamentos veterinários provenientes de países terceiros estão em condições de os fabricar, respeitando as indicações fornecidas nos termos do n.º 3, alínea d), do artigo 12.º, e de efectuar os controlos de acordo com os métodos descritos no processo, em conformidade com o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º;
- b) As autoridades competentes possam autorizar os fabricantes, nos casos em que tal se justifique, a mandar realizar por terceiros certas fases do fabrico e alguns controlos previstos na alínea a); neste caso, as verificações das autoridades competentes são igualmente efectuadas nestes estabelecimentos.

Artigo 25.º

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

2. A autoridade competente deve tomar todas as medidas necessárias para garantir que as informações constantes do resumo estejam em conformidade com as aceites, ao ser emitida a autorização de introdução no mercado ou posteriormente.

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

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

Artigo 26.º

1. A autorização de introdução no mercado, pode ser acompanhada da obrigação, para o titular da autorização de introdução no mercado, de mencionar no recipiente e/ou na embalagem externa e na literatura, quando esta é exigida, outras referências essenciais para a segurança ou para a protecção da saúde, incluindo as precauções especiais de utilização e outras advertências que resultem dos ensaios clínicos e farmacológicos previstos no n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º, ou que, após a introdução no mercado, resultem da experiência adquirida através da utilização do medicamento veterinário.

2. A autorização pode também exigir a introdução de uma substância marcadora no medicamento veterinário.

3. Em circunstâncias excepcionais e após consulta ao requerente, pode ser concedida uma autorização, sob reserva de determinadas obrigações específicas, e sujeita a revisão anual, incluindo:

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

Estas decisões excepcionais só podem ser tomadas por razões objectivas e verificáveis.

Artigo 27.º

1. Após a emissão de uma autorização, o titular da autorização de introdução no mercado deve atender aos progressos científicos e técnicos, no que respeita aos métodos de fabrico e controlo constantes do n.º 3, alíneas d) e i), do artigo 12.º, bem como introduzir quaisquer alterações necessárias para que o medicamento possa ser fabricado e controlado através de métodos científicos geralmente aceites.

Estas alterações devem ser submetidas à aprovação das autoridades competentes dos Estados-Membros interessados.

2. A pedido da autoridade competente, o titular da autorização de introdução no mercado estudará igualmente os métodos de detecção analítica previstos no n.º 3, alínea h), do artigo 12.º, e proporá quaisquer alterações necessárias para ter em conta o progresso científico e técnico.

3. O titular da autorização de introdução no mercado comunicará imediatamente à autoridade competente todos os novos elementos que possam implicar a alteração das informações e documentos a que o artigo 12.º e o n.º 1 do artigo 13.º se referem ou do resumo aprovado das características do produto. Em especial, o titular da autorização de introdução no mercado deve comunicar de imediato à autoridade competente quaisquer proibições ou restrições impostas pela autoridade competente dos países em que o medicamento é comercializado e qualquer reacção adversa grave e inesperada que ocorra nos seres humanos ou nos animais em questão.

4. Exigir-se-á ao titular da autorização de introdução no mercado que conserve registos de todas as reacções adversas observadas em animais ou em seres humanos. Esses registos devem ser conservados durante, pelo menos, cinco anos e ser colocados à disposição das autoridades competentes a seu pedido.

5. O titular da autorização de introdução no mercado comunicará de imediato às autoridades competentes quaisquer propostas de alterações que pretenda introduzir nas informações e documentos referidos no artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º, a fim de que possam ser autorizadas.

Artigo 28.º

A autorização é válida por cinco anos, renovável por iguais períodos, a pedido do titular, apresentado pelo menos três meses antes do termo da autorização e após análise de um processo de actualização das informações anteriormente apresentadas.

Artigo 29.º

A concessão de uma autorização não diminui a responsabilidade legal do fabricante e, se for caso disso, do titular da autorização de introdução no mercado.

Artigo 30.º

A autorização de introdução no mercado é recusada quando, após verificação dos documentos e informações enumeradas no artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º se comprova:

- a) Que o medicamento veterinário é nocivo nas condições de utilização indicadas aquando do pedido de autorização; ou
- b) Que o efeito terapêutico do medicamento veterinário não existe ou não é suficientemente justificado pelo requerente, para a espécie animal que deve ser objecto do tratamento; ou
- c) Que o medicamento veterinário não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada; ou

d) Que o período de espera indicado pelo requerente não é suficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor, ou não está suficientemente justificado; ou

e) Que o medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida por força de outras disposições comunitárias.

Todavia, enquanto não existir regulamentação comunitária, as autoridades competentes podem recusar a autorização de um medicamento veterinário, se esta medida for necessária para assegurar a protecção da saúde pública, dos consumidores ou da saúde dos animais.

A autorização será igualmente recusada se o processo apresentado às autoridades competentes não estiver conforme com o disposto no artigo 12.º, no n.º 1 do artigo 13.º e no artigo 15.º

CAPÍTULO 4

Reconhecimento mútuo das autorizações

Artigo 31.º

1. É criado um Comité dos Medicamentos Veterinários, a seguir denominado «Comité», por forma a facilitar a adopção de uma posição comum dos Estados-Membros relativas à autorização de medicamentos veterinários assente em critérios científicos de eficácia, qualidade e segurança e a favorecer assim a livre circulação de medicamentos veterinários na Comunidade. O Comité está integrado na Agência.

2. Para além das outras incumbências conferidas pela legislação comunitária, o Comité deve analisar qualquer questão relativa à concessão, alteração, suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado que lhe seja submetida em conformidade com o disposto na presente directiva. O Comité pode, igualmente, analisar qualquer questão relativa aos ensaios de medicamentos veterinários.

3. O Comité aprovará o seu regulamento interno.

Artigo 32.º

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

O titular da autorização deve solicitar ao Estado-Membro que tiver concedido a autorização inicial de referência que elabore

um relatório de avaliação sobre o medicamento em causa ou, se necessário, que actualize um relatório de avaliação já existente. O referido Estado-Membro elaborará ou actualizará o relatório de avaliação no prazo de 90 dias a contar da recepção do requerimento.

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

2. Segundo o processo estabelecido no presente capítulo, para obter o reconhecimento da autorização de introdução no mercado emitida por um Estado-Membro, em um ou mais Estados-Membros, o titular da autorização deve apresentar um pedido nesse sentido à autoridade competente do ou dos Estados-Membros em questão, acompanhado da informação e dos elementos constantes no artigo 12.º, no n.º 1 do artigo 13.º, no artigo 14.º e no artigo 25.º O titular deve certificar que se trata de um processo em tudo idêntico ao admitido pelo Estado-Membro de referência ou indicar quaisquer aditamentos ou alterações que possa conter. Neste último caso, deve certificar que o resumo das características do produto que propôs em conformidade com o artigo 14.º é idêntico ao aceite pelo Estado-Membro de referência nos termos do artigo 25.º Deve também certificar que todos os processos registados no âmbito deste processo são idênticos.

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

4. Salvo no caso excepcional previsto no n.º 1 do artigo 33.º, todos os Estados-Membros devem reconhecer a autorização de introdução no mercado concedida pelo Estado-Membro de referência no prazo de 90 dias após a recepção do pedido e do relatório de avaliação. Desse facto devem informar o Estado-Membro de referência, os restantes Estados-Membros a que o pedido diga respeito, a Agência e o titular da autorização de introdução no mercado.

Artigo 33.º

1. Caso um Estado-Membro considere que existem razões para supor que a autorização de introdução no mercado do medicamento em questão pode constituir um risco para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, deve de imediato informar desse facto o requerente, o Estado-Membro de referência, os demais Estados-Membros a que o pedido diz respeito, bem como a Agência. O Estado-Membro deve expor pormenorizadamente os seus motivos e indicar quais as medidas eventualmente necessárias para suprir as deficiências do pedido.

2. Todos os Estados-Membros interessados devem envidar esforços no sentido de chegarem a acordo quanto às medidas a adoptar relativamente ao pedido. Devem facultar ao requerente

a possibilidade de expor a sua opinião, oralmente ou por escrito. Todavia, caso os Estados-Membros não cheguem a acordo no prazo previsto no n.º 4 do artigo 32.º, devem informar de imediato a Agência no sentido de submeter a questão ao Comité, por forma a que seja aplicado o processo previsto no artigo 36.º

3. No prazo referido no n.º 4 do artigo 32.º, os Estados-Membros a que o pedido diga respeito devem apresentar ao Comité uma exposição pormenorizada das questões em que não tenham podido chegar a acordo e dos motivos de divergência. Deve ser enviada ao requerente uma cópia desta informação.

4. Logo que tenha sido informado da apresentação da questão ao Comité, o requerente deve enviar de imediato ao Comité uma cópia da informação e dos elementos referidos no n.º 2 do artigo 32.º

Artigo 34.º

Caso tenham sido apresentados vários pedidos de autorização de introdução no mercado de um dado medicamento veterinário, em conformidade com o artigo 12.º, com o n.º 1 do artigo 13.º e com o artigo 14.º, e os Estados-Membros tenham adoptado decisões divergentes relativamente à sua autorização ou à sua suspensão ou revogação, os Estados-Membros, a Comissão ou o titular da autorização de introdução no mercado podem submeter a questão ao Comité, a fim de que se aplique o processo constante do artigo 36.º

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

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

Artigo 35.º

Em casos específicos em que estejam envolvidos interesses comunitários, os Estados-Membros, a Comissão, o requerente ou o titular da autorização podem submeter a questão ao Comité, com vista à aplicação do processo previsto no artigo 36.º, antes da adopção de uma decisão sobre o pedido, da suspensão ou revogação de uma autorização de introdução no mercado ou sobre qualquer outra alteração eventualmente necessária dos termos da referida autorização, nomeadamente para atender à informação obtida em conformidade com o título VII.

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

Os Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado enviarão ao Comité toda a informação disponível relativa ao assunto em questão.

Artigo 36.º

1. Em caso de remissão para o procedimento descrito no presente artigo, o Comité analisará o assunto em questão e emitirá parecer fundamentado no prazo de 90 dias a contar da data em que o assunto lhe foi submetido.

Contudo, nos casos submetidos à apreciação do Comité em conformidade com os artigos 34.º e 35.º, o prazo pode ser prorrogado por um período de 90 dias.

Em casos urgentes, e sob proposta do seu presidente, o Comité pode acordar num prazo mais curto.

2. Por forma a analisar a questão, o Comité pode nomear relator um dos seus membros. O Comité pode igualmente nomear peritos independentes para consultas relativas a questões específicas. Ao nomear os peritos, o Comité deve definir as suas tarefas e o prazo para a respectiva conclusão.

3. Nos casos previstos nos artigos 33.º e 34.º, o Comité, antes de emitir parecer, facultará ao titular da autorização de introdução no mercado a possibilidade de apresentar explicações orais ou escritas.

No caso previsto no artigo 35.º, o titular da autorização de introdução do medicamento no mercado pode ser convidado a apresentar explicações, oralmente ou por escrito.

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

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

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

- o pedido não satisfaz os critérios de autorização,
- ou
- o resumo das características do produto proposto pelo requerente, em conformidade com o artigo 14.º, deve ser alterado,
- ou
- a autorização deva ser concedida com restrições, atendendo a condições consideradas essenciais para a utilização racional do medicamento veterinário, incluindo a farmacovigilância,
- ou
- a autorização de introdução no mercado deva ser suspensa, alterada ou revogada.

No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, o titular da autorização pode comunicar por escrito à Agência de que pretende interpor recurso. Neste caso, deve apresentar à Agência a fundamentação pormenorizada do recurso no prazo de 60 dias a contar da data de recepção do parecer. No prazo de

60 dias a contar da recepção da fundamentação do recurso, o Comité deve determinar se o seu parecer deve ou não ser revisado, sendo as conclusões adoptadas sobre o recurso apensas ao relatório de avaliação referido no n.º 5.

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

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

- a) Um projecto de resumo das características do produto, nos termos do artigo 14.º; sempre que necessário, este deve reflectir as especificidades veterinárias existentes nos diferentes Estados-Membros;
- b) Se necessário, as condições a que a autorização estiver sujeita nos termos do n.º 4.

Artigo 37.º

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

Caso se trate de um projecto de decisão que preveja a concessão de uma autorização de introdução no mercado, devem ser anexos os documentos constantes do n.º 5, alíneas a) e b) do segundo parágrafo, do artigo 36.º

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

A Comissão enviará o projecto de decisão aos Estados-Membros e ao requerente.

Artigo 38.º

1. A decisão final sobre o pedido será adoptada nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

2. O regulamento interno do Comité Permanente, estabelecido no n.º 1 do artigo 89.º, será adaptado para ter em conta as atribuições que lhe incumbem nos termos do presente capítulo.

Essas adaptações consistem no seguinte:

- excepto nos casos previstos no artigo 37.º, o parecer do Comité Permanente será dado por escrito,

- os Estados-Membros disporão de pelo menos 28 dias para enviar à Comissão observações por escrito sobre o projecto de decisão,
- os Estados-Membros podem solicitar por escrito que o projecto de decisão seja debatido no Comité Permanente, fundamentando pormenorizadamente a sua pretensão.

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

A Comissão tomará as disposições necessárias à execução do presente número nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

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

Artigo 39.º

1. Qualquer pedido do titular da autorização de introdução no mercado com vista à alteração dos termos da autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente título deve ser apresentado a todos os Estados-Membros que tenham já autorizado o medicamento veterinário em questão.

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

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

As mesmas medidas serão adoptadas pela Comissão sob a forma de regulamento de execução, nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

2. No caso de arbitragem submetida à Comissão, as medidas previstas nos artigos 36.º, 37.º e 38.º aplicam-se *mutatis mutandis* às alterações introduzidas na autorização de introdução no mercado.

Artigo 40.º

1. Caso um Estado-Membro considere que a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo, ou a sua suspensão ou revogação, são necessárias para a pro-

tecção da saúde humana e animal ou do ambiente, submeterá de imediato a questão à Agência, com vista à aplicação dos processos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º

2. Sem prejuízo do disposto no artigo 35.º, nos casos excepcionais em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde humana ou animal ou o ambiente, os Estados-Membros podem suspender a introdução no mercado e a utilização do medicamento veterinário em questão no seu território, devendo notificar a Comissão e os outros Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte, dos motivos dessa medida.

Artigo 41.º

Os artigos 39.º e 40.º são aplicáveis por analogia aos medicamentos veterinários autorizados pelos Estados-Membros na sequência de um parecer do Comité emitido antes de 1 de Janeiro de 1995, em conformidade com o artigo 4.º da Directiva 87/22/CEE.

Artigo 42.º

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

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

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

Artigo 43.º

As disposições dos artigos 31.º a 38.º não são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários referidos no n.º 2 do artigo 19.º

TÍTULO IV

FABRICO E IMPORTAÇÃO

Artigo 44.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para garantir que o fabrico de medicamentos veterinários no seu território seja condicionado à posse de uma autorização. Essa autorização de fabrico será exigida também para os medicamentos veterinários destinados à exportação.

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

Contudo, esta autorização não é exigida para as preparações, divisões, alterações do acondicionamento ou de apresentação, na medida em que estas operações sejam efectuadas tendo em vista unicamente a distribuição a retalho, por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente autorizadas, nos Estados-Membros, a efectuar as referidas operações.

3. A autorização referida no n.º 1 é igualmente exigida para as importações provenientes de países terceiros com destino a um Estado-Membro; para este efeito, aplicar-se-ão às importações o presente título e o artigo 83.º, do mesmo modo que se aplicam ao fabrico.

Os Estados-Membros devem certificar-se de que os medicamentos veterinários introduzidos no seu território provenientes de um país terceiro e destinados a outro Estado-Membro são acompanhados da autorização a que se refere o n.º 1.

Artigo 45.º

Para obter a autorização de fabrico, o requerente deve preencher, no mínimo, as seguintes condições:

- a) Especificar os medicamentos veterinários e as formas farmacêuticas que tenciona fabricar ou importar, bem como o local do seu fabrico e/ou do seu controlo;
- b) Dispor, para o seu fabrico ou importação, dos locais, do equipamento técnico e das possibilidades de controlo adequadas e suficientes que correspondam às exigências legais que o Estado-Membro interessado prevê, tanto do ponto de vista do fabrico e do controlo como da conservação dos medicamentos, conforme o disposto no artigo 24.º;
- c) Dispor pelo menos de uma pessoa qualificada, nos termos do artigo 52.º

O requerente deve fornecer, no seu pedido, as informações comprovativas.

Artigo 46.º

1. A autoridade competente do Estado-Membro só emitirá a autorização de fabrico após ter verificado, através de uma investigação efectuada pelos seus agentes, que são exactas as informações fornecidas nos termos do artigo 45.º

2. Para garantir o cumprimento das condições previstas no artigo 45.º, a autorização pode ser acompanhada de determinadas obrigações impostas, quer no momento da sua concessão, quer após a sua emissão.

3. A autorização só se aplica aos locais indicados no pedido, bem como aos medicamentos veterinários e às formas farmacêuticas referidas neste mesmo pedido.

Artigo 47.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que a duração do processo de concessão da autorização de

fabrico não exceda o prazo de 90 dias a contar da data da recepção do pedido pela autoridade competente.

Artigo 48.º

Caso o titular da autorização de fabrico faça um pedido de alteração de um dos elementos referidos no primeiro parágrafo, alíneas a) e b), do artigo 45.º, a duração do processo relativo a este pedido não pode exceder 30 dias. Nos casos excepcionais, este prazo pode ser prorrogado até 90 dias.

Artigo 49.º

A autoridade competente dos Estados-Membros pode exigir do requerente informações complementares no que respeita às informações fornecidas nos termos do artigo 45.º, bem como no que respeita à pessoa qualificada referida no artigo 52.º; quando a autoridade competente fizer uso desta faculdade, os prazos previstos nos artigos 47.º e 48.º são suspensos até que tenham sido fornecidos os dados complementares requeridos.

Artigo 50.º

O titular da autorização de fabrico deve pelo menos:

- a) Dispor de pessoal que corresponda às exigências legais previstas pelo Estado-Membro interessado, tanto do ponto de vista do fabrico como dos controlos;
- b) Só ceder os medicamentos veterinários autorizados em conformidade com a legislação dos Estados-Membros em causa;
- c) Informar previamente a autoridade competente de qualquer modificação que deseje fazer numa das informações fornecidas nos termos do artigo 45.º; a autoridade competente será informada sem demora, em caso de substituição imprevista da pessoa qualificada referida no artigo 52.º;
- d) Permitir, em qualquer altura, o acesso aos seus locais dos agentes da autoridade competente do Estado-Membro interessado;
- e) Pôr à disposição da pessoa qualificada referida no artigo 52.º todos os meios necessários ao desempenho das suas funções;
- f) Respeitar os princípios e linhas de orientação da boa prática de fabrico de medicamentos estabelecidos pela legislação comunitária;
- g) Manter registos pormenorizados de todos os medicamentos veterinários que tiver fornecido, incluindo amostras, de acordo com a legislação dos países a que se destinam. Para cada transacção, independentemente de dar ou não lugar a pagamento, registar-se-ão pelo menos as seguintes informações:

— data,

— denominação do medicamento veterinário,

- quantidade fornecida,
- nome e endereço do destinatário,
- número do lote.

Esses registos devem estar disponíveis para fins de inspecção pelas autoridades competentes por um período mínimo de três anos.

Artigo 51.º

Os princípios e linhas de orientação relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, referidos na alínea f) do artigo 50.º, devem ser adoptados sob a forma de uma directiva, nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

A Comissão publicará linhas de orientação pormenorizadas, conformes com tais princípios, que actualizará em função do progresso científico e técnico.

Artigo 52.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o titular da autorização de fabrico disponha, de modo permanente e contínuo, de, pelo menos, uma pessoa qualificada que satisfaça as condições previstas no artigo 53.º, e que seja nomeadamente responsável pela execução das obrigações referidas no artigo 55.º

2. O próprio titular da autorização pode assumir a responsabilidade referida no n.º 1 se preencher, pessoalmente, as condições previstas no artigo 53.º

Artigo 53.º

1. Os Estados-Membros assegurar-se-ão de que a pessoa qualificada referida no artigo 52.º preenche as condições de qualificação previstas nos n.ºs 2 e 3.

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

Contudo, a duração mínima do ciclo de formação universitária pode ser de três anos e meio quando o ciclo de formação for seguido de um período de formação teórica e prática, com uma duração mínima de um ano e incluindo um estágio de pelo menos seis meses num laboratório de farmácia aberto ao público, sancionado por um exame de nível universitário.

Sempre que, num Estado-Membro, coexistam dois ciclos de formação universitária ou reconhecidos como equivalentes por esse Estado, dos quais um tenha uma duração de quatro anos e outro uma duração de três anos, o diploma, certificado ou outro título que sancione o ciclo de formação universitária ou considerado equivalente de três anos é considerado como preenchendo a condição de duração referida no primeiro pará-

grafo, desde que os diplomas, certificados ou outros títulos que sancionam os dois ciclos de formação sejam considerados equivalentes por esse Estado.

O ciclo de formação incluirá um ensino teórico e prático no que respeita, pelo menos, às seguintes matérias de base:

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

O ensino destas matérias deve ser organizado de um modo equilibrado que permita ao interessado assumir as obrigações referidas no artigo 55.º

Se certos diplomas, certificados ou outros títulos enumerados no primeiro parágrafo não respeitarem os critérios aí fixados, a autoridade competente do Estado-Membro assegurar-se-á de que o interessado faz prova, nas matérias em causa, dos conhecimentos exigidos para o fabrico e o controlo dos medicamentos veterinários.

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

A duração da experiência prática pode ser reduzida de um ano quando o ciclo de formação universitária durar pelo menos cinco anos, e de um ano e meio quando este ciclo de formação durar pelo menos seis anos.

Artigo 54.º

1. Uma pessoa que exerça, num Estado-Membro, as actividades da pessoa referida no artigo 52.º, no momento da

entrada em vigor da Directiva 81/851/CEE, sem obedecer ao disposto no artigo 53.º, está qualificada para continuar a exercer estas actividades neste Estado.

2. O titular de um diploma, certificado ou outro título, sancionando um ciclo de formação universitária — ou um ciclo de formação considerado equivalente pelo Estado-Membro em causa — num curso científico que o habilite a exercer as actividades da pessoa referida no artigo 52.º, em conformidade com a legislação deste Estado, pode — quando tiver iniciado a sua formação antes de 9 de Outubro de 1981 — ser considerado qualificado para assumir, neste Estado, as funções da pessoa referida no artigo 52.º, na condição de ter previamente exercido, antes de 9 de Outubro de 1991, durante pelo menos dois anos, numa ou várias empresas que tenham obtido a autorização de fabrico, actividades de fiscalização da produção e/ou actividades de análise qualitativa e quantitativa das substâncias activas, bem como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos veterinários, sob a autoridade directa de uma pessoa referida no artigo 52.º

Quando o interessado tiver adquirido a experiência prática referida no primeiro parágrafo antes de 9 de Outubro de 1971, exigir-se-á um ano suplementar de experiência prática que corresponda às condições referidas no primeiro parágrafo e seja efectuado imediatamente antes do exercício destas actividades.

Artigo 55.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que a pessoa qualificada referida no artigo 52.º, sem prejuízo das suas relações com o titular da autorização de fabrico, tenha a responsabilidade, no âmbito dos procedimentos referidos no artigo 56.º, de assegurar que:

- a) No caso de medicamentos veterinários fabricados no Estado-Membro em questão, cada lote de medicamentos veterinários tenha sido fabricado e controlado em conformidade com a legislação em vigor neste Estado-Membro e obedeça às condições previstas para a autorização de introdução no mercado;
- b) No caso de medicamentos veterinários provenientes de países terceiros, cada lote de fabrico importado tenha sido objecto, no Estado-Membro importador, de uma análise qualitativa completa, de uma análise quantitativa de, pelo menos, todas as substâncias activas e de quaisquer outros ensaios ou verificações necessárias para assegurar a qualidade dos medicamentos veterinários, no respeito das condições previstas para a autorização de introdução no mercado.

Os lotes de medicamentos veterinários assim controlados num Estado-Membro serão dispensados dos controlos acima referidos, quando forem introduzidos no mercado num outro Estado-Membro, acompanhados dos relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada.

2. No caso de medicamentos veterinários importados de um país terceiro, quando existam acordos adequados entre a Comunidade e o país exportador que garantam que o fabricante do medicamento aplica normas de boa prática de fabrico,

no mínimo equivalentes às fixadas pela Comunidade, e que os controlos referidos na alínea b), primeiro parágrafo do n.º 1 foram efectuados no país exportador, a pessoa qualificada pode ser dispensada da responsabilidade de efectuar tais controlos.

3. Em todos os casos, e nomeadamente quando os medicamentos veterinários são postos à venda, a pessoa qualificada deve certificar num registo ou documento equivalente previsto para o efeito que cada lote de fabrico corresponde ao disposto no presente artigo; o referido registo ou documento equivalente deve ser mantido em dia, à medida que vão sendo efectuadas as operações e deve permanecer à disposição dos agentes da autoridade competente durante o período especificado nas disposições do Estado-Membro em causa e, pelo menos, durante um período de cinco anos.

Artigo 56.º

Os Estados-Membros assegurarão que as obrigações da pessoa qualificada referida no artigo 52.º são cumpridas, através de medidas administrativas adequadas ou sujeitando essas pessoas a um código de disciplina profissional.

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

Artigo 57.º

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

TÍTULO V

ROTULAGEM E LITERATURA

Artigo 58.º

1. Os recipientes e as embalagens externas dos medicamentos veterinários devem indicar em caracteres legíveis, as seguintes informações, em conformidade com as informações e documentos fornecidos por força do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º e aprovados pelas autoridades competentes:

- a) Nome do medicamento, que pode ser uma denominação comercial ou uma denominação vulgar acompanhada de uma marca ou do nome do fabricante, ou uma denominação científica ou fórmula acompanhada de uma marca ou do nome do fabricante.

Quando o nome específico de um medicamento que contenha apenas uma substância activa for uma denominação comercial, essa denominação deve fazer-se acompanhar, em caracteres legíveis, da denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, quando exista, ou, na sua falta, pela denominação comum usual;

- b) A composição das substâncias activas, expressa qualitativa e quantitativamente por dose unitária ou de acordo com a forma de administração para um dado volume ou peso, que utilize as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde, quando as haja, ou, caso contrário, as denominações comuns usuais;
- c) O número do lote de fabrico;
- d) O número da autorização de introdução no mercado;
- e) O nome ou firma e o domicílio ou a sede social do titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, do fabricante;
- f) As espécies animais a que se destina o medicamento veterinário, o modo e a via de administração;
- g) O período de espera, mesmo que seja nulo, quando se trate de medicamentos veterinários ministrados a animais produtores de alimentos;
- h) Prazo de validade, explicitamente indicado;
- i) As precauções especiais de conservação, se necessário;
- j) Se for caso disso, precauções especiais na eliminação do produto não utilizado ou dos seus resíduos.
- k) As informações impostas por força do n.º 1 do artigo 26.º se necessário;
- l) A indicação «para uso veterinário».

2. A forma farmacêutica e o conteúdo em peso, em volume ou em doses unitárias só podem ser indicados nas embalagens externas.

3. No que se refere à composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas dos medicamentos veterinários, as disposições da parte 1, secção A, do anexo I são aplicáveis às indicações previstas na alínea b) do n.º 1.

4. As informações previstas nas alíneas f) a l) do n.º 1 devem ser redigidas, na embalagem externa e no recipiente dos medicamentos, na ou nas línguas do país de introdução no mercado.

Artigo 59.º

1. Quando se tratar de ampolas, as informações referidas no n.º 1 do artigo 58.º devem ser mencionadas nas embalagens externas. Em contrapartida, nos recipientes apenas são necessárias as informações seguintes:

- a denominação do medicamento veterinário,
- a quantidade das substâncias activas,
- a via de administração,

- o número do lote de fabrico,
- o termo do período de validade,
- a menção «para uso veterinário».

2. No que diz respeito aos pequenos recipientes que não sejam ampolas e que contenham apenas uma dose de utilização e nos quais seja impossível mencionar as informações previstas no n.º 1, o disposto nos n.ºs 1, 2 e 3 do artigo 58.º aplica-se unicamente à embalagem externa.

3. As informações previstas nos terceiro e sexto travessões do n.º 1 devem ser redigidas, na embalagem externa e no recipiente dos medicamentos, na ou nas línguas do país de introdução no mercado.

Artigo 60.º

Quando não haja embalagem externa, todas as informações que, por força dos artigos 58.º e 59.º, deveriam constar dessa embalagem serão mencionadas no recipiente.

Artigo 61.º

1. É obrigatória a inclusão de literatura na embalagem dos medicamentos veterinários, a menos que toda a informação requerida pelo presente artigo conste no recipiente e na embalagem externa. Os Estados-Membros adoptarão todas as medidas adequadas para que a informação contida na literatura incluída de um medicamento veterinário diga unicamente respeito a esse medicamento. A literatura deve ser redigida na língua ou línguas oficiais do Estado-Membro onde o medicamento é comercializado.

2. A literatura deve incluir pelo menos as seguintes informações, conformes às informações e documentos fornecidos por força do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, e aprovadas pelas autoridades competentes:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, do fabricante;
- b) Denominação e composição qualitativa e quantitativa do medicamento veterinário em substâncias activas.

As denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde devem ser utilizadas sempre que estas denominações existam;

- c) Indicações terapêuticas;
- d) Contra-indicações e reacções adversas, se estas informações forem necessárias para a utilização do medicamento veterinário;

- e) Espécies animais a que se destina o medicamento, posologia em função destas espécies, modo e via de administração, indicações para uma correcta administração, se necessário;
- f) Os períodos de espera, mesmo que nulos, caso se trate de medicamentos veterinários ministrados a animais produtores de alimentos;
- g) Precauções especiais de conservação, se necessário;
- h) Informações impostas por força do n.º 1 do artigo 26.º, se necessário.
- i) Se necessário, precauções especiais na eliminação de medicamentos não utilizados ou dos seus resíduos.

3. As informações referidas no n.º 2 devem ser redigidas na ou nas línguas do país de introdução no mercado. As outras informações devem estar claramente separadas das referidas informações.

Artigo 62.º

No caso de não serem respeitadas as disposições previstas no presente título, as autoridades competentes dos Estados-Membros podem, após notificação ao interessado à qual não seja dado seguimento, proceder à suspensão ou à revogação da autorização de introdução no mercado.

Artigo 63.º

As disposições dos Estados-Membros relativas às condições de distribuição ao público, à indicação do preço dos medicamentos para uso veterinário e à propriedade industrial não são afectadas pelas disposições do presente título.

Artigo 64.º

1. Sem prejuízo das disposições do n.º 2, os medicamentos homeopáticos veterinários devem ser (rotulados de acordo com as disposições do presente título e) identificados, na sua rotulagem, pela menção «medicamento homeopático veterinário», em caracteres claros e legíveis.

2. A rotulagem e, eventualmente, a literatura dos medicamentos referidos no n.º 1 do artigo 17.º devem conter, obrigatoriamente e exclusivamente, as seguintes menções, para além da indicação «medicamento homeopático veterinário sem indicações terapêuticas aprovadas»:

- denominação científica da(s) matéria(s)-prima(s), seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos da farmacopeia adoptada, de acordo com o ponto 8 do artigo 1.º,
- nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, eventualmente, do fabricante,
- modo de administração e, se necessário, via de administração,

- prazo de validade explícito (mês, ano),
- forma farmacêutica,
- capacidade do modelo para venda,
- precauções específicas de conservação, se for caso disso,
- espécies de destino,
- advertência especial no caso de o medicamento assim o exigir,
- número do lote de fabrico,
- número de registo.

TÍTULO VI

DETENÇÃO, COMÉRCIO POR GROSSO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Artigo 65.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o comércio por grosso de medicamentos veterinários seja condicionado à posse de uma autorização e para que o período de tempo despendido no processo de concessão da autorização não exceda 90 dias a contar da data em que a autoridade competente receber o pedido.

Os Estados-Membros podem também excluir os fornecimentos de pequenas quantidades de medicamentos veterinários de um retalhista a outro.

2. Para que lhe seja concedida a autorização referida no n.º 1, o requerente deve dispor de pessoal com conhecimentos técnicos, instalações e equipamento adequados e suficientes, conformes com as exigências relativas à conservação e manuseamento dos medicamentos veterinários definidas no Estado-Membro em causa.

3. O titular da autorização referida é obrigado a conservar documentação pormenorizada que, para cada transacção de entrada ou saída, contenha, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Data;
- b) Identificação precisa do medicamento veterinário;
- c) Número do lote de fabrico; prazo de validade;
- d) Quantidade recebida ou fornecida;
- e) Nome e endereço do fornecedor ou do destinatário.

Será efectuada, pelo menos uma vez por ano, uma verificação pormenorizada em que as entradas e saídas de medicamentos serão confrontadas com os medicamentos em armazenamento, devendo ser registadas quaisquer discrepâncias.

Estes registos devem estar disponíveis para efeitos de inspecção pelas autoridades competentes durante um período mínimo de três anos.

4. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que os grossistas apenas forneçam medicamentos veterinários às pessoas que têm autorização para a venda a retalho, em conformidade com o disposto no artigo 66.º, ou a outras pessoas legalmente autorizadas a obter medicamentos veterinários dos grossistas.

Artigo 66.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que a venda a retalho de medicamentos veterinários apenas seja confiada a pessoas expressamente autorizadas a exercer essa actividade pela legislação do Estado-Membro em causa.

2. Todas as pessoas habilitadas nos termos do n.º 1 a vender medicamentos veterinários devem manter uma documentação pormenorizada que inclua, para cada transacção de entrada ou de saída, as seguintes informações:

- a) Data;
- b) Identificação precisa do medicamento veterinário;
- c) Número do lote de fabrico;
- d) Quantidade recebida ou fornecida;
- e) Nome e endereço do fornecedor ou do destinatário;
- f) Se for caso disso, nome e endereço do veterinário que receitou os medicamentos e cópia da receita.

Será efectuada, pelo menos uma vez por ano, uma verificação pormenorizada em que as entradas e saídas de medicamentos serão confrontadas com os medicamentos em armazenamento, devendo ser registadas quaisquer discrepâncias.

Estes registos devem estar disponíveis para efeitos de inspecção pelas autoridades competentes durante um período de três anos.

3. Os Estados-Membros podem limitar o âmbito da obrigação de conservar registos referida no n.º 2. Contudo, essa obrigação continuará a aplicar-se no caso dos medicamentos veterinários destinados a animais produtores de alimentos que só se podem obter através de receita veterinária, ou que exigem um período de espera.

4. Até 1 de Janeiro de 1992, os Estados-Membros devem comunicar à Comissão a lista dos medicamentos veterinários disponíveis que podem ser obtidos sem receita.

Após ter tomado nota da comunicação dos Estados-Membros, a Comissão avaliará se é necessário propor medidas adequadas para a elaboração de uma lista comunitária de tais medicamentos.

Artigo 67.º

Sem prejuízo de regras comunitárias ou nacionais mais estritas relacionadas com a venda de medicamentos veterinários e para protecção da saúde humana e animal, é exigida receita para entrega ao público dos seguintes medicamentos veterinários:

- a) Medicamentos sujeitos a restrições oficiais no que se refere à utilização, nomeadamente:
 - restrições resultantes da aplicação das convenções pertinentes das Nações Unidas contra o tráfico ilícito de substâncias narcóticas ou psicotrópicas,
 - restrições relativas à utilização de medicamentos veterinários decorrentes da legislação comunitária;
- b) Medicamentos relativamente aos quais devam ser tomadas precauções especiais pelo veterinário no sentido de evitar qualquer risco desnecessário para:
 - as espécies-alvo,
 - as pessoas que administram os medicamentos aos animais,
 - os consumidores de produtos alimentares obtidos a partir de animais tratados,
 - o ambiente;
- c) Medicamentos destinados a tratamentos ou processos patológicos que exijam previamente um diagnóstico preciso, ou cuja utilização possa dificultar ou interferir nas acções de diagnóstico ou terapêuticas posteriores;
- d) Fórmulas magistrais destinadas a animais.

Exige-se, além disso, uma receita para os novos medicamentos veterinários que contenham uma substância activa cuja utilização nos medicamentos veterinários seja autorizada há menos de cinco anos, excepto se, tendo em conta as informações e os pormenores fornecidos pelo requerente ou a informação adquirida pela utilização prática do medicamento, as autoridades competentes tiverem a certeza de que não é aplicável nenhum dos critérios referidos no primeiro parágrafo.

Artigo 68.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para assegurar que apenas as pessoas habilitadas pela respectiva legislação nacional em vigor possuam ou tenham sob controlo medicamentos veterinários ou substâncias susceptíveis de ser utilizadas como medicamentos veterinários e que possuam propriedades anabolizantes, anti-infecciosas, antiparasitárias, anti-inflamatórias, hormonais ou psicotrópicas.

2. Os Estados-Membros devem elaborar uma lista dos produtores e dos distribuidores a quem é permitido estar na posse das substâncias activas susceptíveis de ser utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários com as propriedades referidas

no n.º 1. Essas pessoas devem manter registos pormenorizados de todas as transacções de substâncias que possam ser utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários e manter esses registos disponíveis para efeitos de inspecção pelas autoridades competentes durante um período de, pelo menos, três anos.

3. As alterações que é necessário introduzir na lista das substâncias referidas no n.º 1 serão adoptadas nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

Artigo 69.º

1. Os Estados-Membros devem garantir que os proprietários ou o responsável por animais produtores de alimentos possam justificar a aquisição, a posse e a administração de medicamentos veterinários que contenham as substâncias enumeradas no artigo 70.º; os Estados-Membros podem alargar esta obrigação a outros medicamentos veterinários.

2. Os Estados-Membros podem exigir, nomeadamente, a manutenção de um registo que contenha, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Data;
- b) Identificação do medicamento veterinário;
- c) Quantidade;
- d) Nome e endereço do fornecedor do medicamento;
- e) Identificação dos animais tratados.

Artigo 70.º

Em derrogação do disposto nos artigos 9.º e 67.º, os Estados-Membros devem garantir que os veterinários que prestem serviços noutro Estado-Membro possam transportar consigo pequenas quantidades que não ultrapassem as necessidades quotidianas e ministrar a animais medicamentos veterinários pré-fabricados, que não sejam medicamentos veterinários imunológicos, cujo emprego não seja autorizado no Estado-Membro em que são prestados esses serviços (Estado-Membro de acolhimento), desde que sejam satisfeitas as seguintes condições:

- a) As autoridades competentes do Estado-Membro em que o veterinário está estabelecido terem concedido a autorização de introdução no mercado prevista nos artigos 5.º, 7.º e 8.º;
- b) Os medicamentos veterinários serem transportados pelo veterinário na embalagem de origem do fabricante;
- c) No caso de medicamentos veterinários a ministrar a animais produtores de alimentos, terem a mesma composição qualitativa e quantitativa, em termos de substâncias activas, que os medicamentos autorizados no Estado-Membro de acolhimento nos termos dos artigos 5.º, 7.º e 8.º;
- d) O veterinário que preste serviços noutro Estado-Membro de acolhimento se tenha familiarizado com as boas práticas veterinárias aplicadas nesse Estado-Membro. Deve certificar-se de que é respeitado o período de espera referido na

literatura do medicamento veterinário, excepto se houver razões para acreditar que não tem conhecimento de que, para respeitar as referidas boas práticas veterinárias, deveria ser especificado um período de espera mais dilatado;

- e) O veterinário não forneça qualquer medicamento veterinário aos proprietários ou aos criadores dos animais tratados no Estado-Membro de acolhimento, a menos que a regulamentação deste o permita; neste caso, apenas fornecerá medicamentos veterinários para os animais sob a sua responsabilidade e unicamente as quantidades mínimas do medicamento necessárias para terminar o tratamento dos animais em causa;
- f) O veterinário mantenha registos pormenorizados dos animais tratados, dos diagnósticos clínicos, dos medicamentos veterinários ministrados, das respectivas doses, da duração do tratamento e do período de espera aplicado. Estes registos devem estar disponíveis para fins de inspecção pelas autoridades competentes do Estado-Membro de acolhimento durante um período de, pelo menos, três anos;
- g) A variedade e a quantidade global dos medicamentos veterinários transportados pelo veterinário não excedam as normalmente exigidas pelas necessidades quotidianas de uma boa prática veterinária.

Artigo 71.º

1. Na falta de legislação comunitária específica relativa ao emprego de medicamentos imunológicos veterinários para o controlo ou a erradicação de uma doença veterinária, os Estados-Membros podem proibir, nos termos das respectivas legislações nacionais, o fabrico, a importação, a detenção, a venda, o fornecimento e/ou a utilização de medicamentos imunológicos veterinários na totalidade ou em parte do seu território, caso se verifique que:

- a) A administração do medicamento a animais interfere na execução de um programa nacional de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma doença veterinária ou tornaria difícil atestar a ausência de contaminação dos animais vivos ou dos alimentos ou outros produtos obtidos a partir dos animais medicados;
 - b) A doença em relação à qual o produto é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente no território em questão.
2. As autoridades competentes dos Estados-Membros informarão a Comissão sempre que se verificar a aplicação das disposições do presente artigo.

TÍTULO VII

FARMACOVIGILÂNCIA

Artigo 72.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para estimular a comunicação à autoridade competente dos casos de suspeita de reacções adversas dos medicamentos veterinários.

2. Os Estados-Membros podem impor aos clínicos veterinários e a outros profissionais de saúde obrigações especiais no que respeita à comunicação de casos de suspeita de reacções adversas graves ou inesperadas ou de reacções adversas em seres humanos, designadamente se a referida comunicação for uma condição para a autorização de introdução no mercado.

Artigo 73.º

Por forma a garantir a adopção de decisões regulamentares adequadas relativamente aos medicamentos veterinários autorizados na Comunidade, tendo em conta as informações obtidas sobre casos de suspeita de reacções adversas de medicamentos veterinários em condições normais de utilização, os Estados-Membros devem criar um sistema de farmacovigilância veterinária. Este sistema deve ser utilizado para a recolha de informações úteis à vigilância dos medicamentos veterinários, em especial as relativas às respectivas reacções adversas nos animais e no ser humano, e para a avaliação científica de tais informações.

Essas informações devem ser cotejadas com os dados disponíveis respeitantes à venda e prescrição de medicamentos veterinários.

O sistema deve atender igualmente a eventuais informações sobre a insuficiente eficácia dos medicamentos veterinários com relação à eficácia prevista, a utilização não contemplada no resumo das características do produto e a investigação da validade do período de espera e de potenciais problemas ambientais decorrentes da utilização dos medicamentos interpretadas em conformidade com as directrizes da Comissão referidas no artigo 77.º, n.º 1, susceptíveis de influenciar a avaliação dos respectivos riscos e benefícios.

Artigo 74.º

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

A essa pessoa incumbe:

- a) Criar e gerir um sistema que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas ao pessoal e aos delegados de informação da empresa seja recolhida, avaliada e coligida para que esteja disponível em pelo menos um local preciso da Comunidade;
- b) Preparar e submeter às autoridades competentes os relatórios previstos no artigo 75.º, na forma por elas determinada, em conformidade com as linhas directrizes referidas no artigo 77.º, n.º 1;
- c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes de informações adicionais necessárias à avaliação das vantagens e dos riscos de um medicamento veterinário, incluindo informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição para o medicamento veterinário em questão;

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

Artigo 75.º

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve manter registos pormenorizados de todos os casos de suspeita de reacções adversas ocorridos quer na Comunidade quer em países terceiros.

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve registar e comunicar prontamente, no prazo de 15 dias após a recepção da informação, à autoridade competente do Estado-Membro em cujo território o incidente tenha ocorrido, todos os casos de suspeita de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos associados à utilização de medicamentos veterinários de que razoavelmente devesse ter conhecimento ou que lhe tenham sido comunicadas.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que todos os casos de suspeita de reacções adversas graves e inesperadas e de reacções adversas em seres humanos que ocorram no território de um país terceiro sejam prontamente comunicados, até 15 dias a contar da recepção da informação, em conformidade com as directrizes referidas no artigo 77.º, n.º 1, a fim de que a Agência e as autoridades competentes do ou dos Estados-Membros em que o medicamento veterinário está autorizado deles possam ter conhecimento.

4. No que respeita aos medicamentos veterinários considerados abrangidos pela Directiva 87/22/CEE, que tenham beneficiado de processos de reconhecimento mútuo nos termos dos artigos 21.º e 22.º e do n.º 4 do artigo 32.º da presente directiva, ou que tenham sido objecto dos processos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º da presente directiva, o titular da autorização de introdução no mercado deve igualmente assegurar que todos os casos de suspeita de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos ocorridos na Comunidade sejam comunicados observando-se o formato e os prazos que venham a ser acordados com o Estado-Membro de referência, ou com a autoridade competente designada como Estado-Membro de referência, por forma a que estejam acessíveis ao Estado-Membro de referência.

5. A menos que tenham sido estabelecidas outras obrigações da concessão de autorização, a comunicação de reacções adversas será feita à autoridade competente, sob a forma de relatório periódico actualizado de segurança, quer imediatamente, mediante pedido, quer periodicamente (semestralmente, nos primeiros dois anos após a autorização, anualmente, nos dois anos subsequentes, e aquando da primeira renovação). Seguidamente, os relatórios periódicos actualizados de segurança

devem ser apresentados quinquenalmente, juntamente com o pedido de renovação da autorização. Dos relatórios periódicos actualizados de segurança deve constar uma avaliação científica dos riscos e benefícios do medicamento veterinário.

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

Artigo 76.º

1. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, deve criar uma rede de processamento de dados para facilitar o intercâmbio de dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos veterinários introduzidos no mercado comunitário.

2. Através do recurso à rede prevista no n.º 1, os Estados-Membros devem assegurar que a comunicação de casos de suspeita de reacções adversas graves e reacções adversas em seres humanos, de acordo com as directrizes referidas no artigo 77.º, n.º 1, ocorridos nos respectivos territórios seja prontamente transmitida à Agência e aos restantes Estados-Membros, até 15 dias a contar da comunicação.

3. Os Estados-Membros devem assegurar que a comunicação de casos de suspeita de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos ocorridos nos respectivos territórios sejam prontamente enviadas ao titular da autorização de introdução no mercado, até 15 dias a contar da comunicação.

Artigo 77.º

1. Para facilitar o intercâmbio de informações sobre farmacovigilância na Comunidade, a Comissão, em consulta com a Agência, os Estados-Membros e os interessados directos, elaborará directrizes para a recolha, verificação e apresentação dos relatórios sobre reacções adversas e nomeadamente os requisitos técnicos aplicáveis ao intercâmbio electrónico de dados de farmacovigilância veterinária, em conformidade com a terminologia internacionalmente aprovada.

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

2. Para interpretação das definições previstas no artigo 1.º, pontos 10 a 16, e os princípios constantes do presente título, o titular da autorização de introdução no mercado e as autoridades competentes devem reportar-se às directrizes referidas no n.º 1.

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

Artigo 78.º

1. Caso, na sequência da análise dos dados de farmacovigilância veterinária, um Estado-Membro considere que uma autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, revogada ou alterada, a fim de restringir as indicações ou a disponibilidade, alterar a posologia ou aditar uma contra-indicação ou uma nova medida de precaução, deve informar imediatamente do facto a Agência, os restantes Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado.

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

Artigo 79.º

Quaisquer alterações consideradas necessárias para actualizar as disposições do presente título em função do progresso científico e técnico serão adoptadas nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

TÍTULO VIII

FISCALIZAÇÃO E SANÇÕES

Artigo 80.º

1. A autoridade competente do Estado-Membro interessado certificar-se-á, através de repetidas inspecções, de que são respeitadas as exigências legais relativas aos medicamentos veterinários.

Estas inspecções serão efectuadas por agentes dependentes das autoridades competentes, que devem estar habilitados a:

- Proceder às inspecções dos estabelecimentos de fabrico e de comércio, bem como dos laboratórios encarregados, pelo titular da autorização referida no n.º 1 do artigo 44.º, de efectuar controlos por força do artigo 24.º;
- Colher amostras;
- Tomar conhecimento de todos os documentos referentes ao objecto das inspecções, sem prejuízo das disposições em vigor nos Estados-Membros a 9 de Outubro de 1981, que limitem esta faculdade no que diz respeito à descrição do modo de fabrico.

2. Os Estados-Membros adoptarão as disposições consideradas necessárias para que os processos empregues no fabrico de medicamentos imunológicos veterinários sejam inteiramente comprovados e permitam assegurar continuamente a conformidade dos lotes, nos termos do presente artigo.

3. Os funcionários que representam a autoridade competente comunicarão, após cada uma das inspecções referidas no n.º 1, se o fabricante respeita os princípios e linhas de orientação relativos às boas práticas de fabrico estabelecidos no artigo 51.º O fabricante submetido à inspecção será informado do conteúdo desses relatórios.

Artigo 81.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, o titular da autorização referida no n.º 1 do artigo 44.º, forneçam a prova de que foram efectuados controlos sobre o produto acabado e/ou sobre os componentes e os produtos intermédios do fabrico, de acordo com os métodos adoptados para a autorização de introdução no mercado.

2. Para efeitos do n.º 1, os Estados-Membros podem exigir que os titulares da autorização de introdução no mercado de medicamentos imunológicos veterinários apresentem às autoridades competentes cópias de todos os relatórios de controlo assinados pela pessoa habilitada em conformidade com o artigo 55.º

Os titulares da autorização de introdução no mercado dos medicamentos imunológicos veterinários devem assegurar a conservação de amostras representativas de cada lote de produto acabado, em quantidade suficiente, pelo menos até ao termo do prazo de validade, e fornecê-las rapidamente às autoridades competentes, quando tal lhes for solicitado.

Artigo 82.º

1. Sempre que um Estado-Membro o considerar necessário, pode exigir que os titulares da autorização de introdução de medicamentos imunológicos veterinários no mercado submetam ao controlo de um laboratório do Estado ou de um laboratório reconhecido amostras dos lotes do produto a granel e/ou acabado, antes de este ser introduzido no mercado.

No caso de lotes fabricados noutro Estado-Membro, analisados pela autoridade competente de outro Estado-Membro e declarados conformes às especificações nacionais, esse controlo apenas pode ser efectuado após a análise dos relatórios sobre o controlo do lote em causa e após a sua notificação à Comissão, na medida em que a diferença de condições veterinárias entre os dois Estados o justificarem.

2. Excepto no caso de a Comissão ser informada de que é necessário um prazo maior para concluir as análises, os Estados-Membros devem assegurar a conclusão dessa análise no prazo de 60 dias seguintes à recepção das amostras. Os resultados destas análises serão comunicados ao titular da autorização de introdução no mercado no mesmo prazo.

3. Até 1 de Janeiro de 1992, os Estados-Membros comunicarão à Comissão os medicamentos imunológicos veterinários sujeitos a controlo oficial obrigatório antes de serem introduzidos no mercado.

Artigo 83.º

1. As autoridades competentes dos Estados-Membros suspenderão ou revogarão a autorização de introdução no mercado sempre que se verificar:

- a) Que o medicamento veterinário é nocivo nas condições de utilização indicadas aquando do pedido de autorização ou posteriormente;
- b) Que não existe efeito terapêutico do medicamento veterinário sobre a espécie animal que é objecto do tratamento;
- c) Que o medicamento veterinário não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada;
- d) Que o período de espera indicado é insuficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor;
- e) Que o medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida, por força de outras disposições comunitárias.

Todavia, enquanto não existir regulamentação comunitária, as autoridades competentes podem recusar a autorização de um medicamento veterinário, se esta medida for necessária para assegurar a protecção da saúde pública, dos consumidores ou da saúde dos animais;

- f) Que estão erradas as informações que figuram no processo por força do disposto no artigo 12.º, no n.º 1 do artigo 13.º e no artigo 27.º;
- g) Que não foram efectuados os controlos referidos no n.º 1 do artigo 81.º;
- h) Que não foi respeitada a obrigação referida no n.º 2 do artigo 26.º

2. A autorização pode ser suspensa ou revogada sempre que se verificar:

- a) Que as informações que figuram no processo por força do disposto no artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º não foram alteradas em conformidade com os n.ºs 1 e 5 do artigo 27.º;
- b) Que qualquer elemento novo referido no n.º 2 do artigo 27.º não foi comunicado às autoridades competentes.

Artigo 84.º

1. Sem prejuízo das disposições previstas no artigo 83.º, os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que seja proibida a distribuição do medicamento veterinário e para que este seja retirado do mercado quando:

- a) Se verificar que o medicamento veterinário é nocivo nas condições de utilização indicadas aquando do pedido de autorização, de acordo com o n.º 4 do artigo 27.º;
- b) Não existir o efeito terapêutico do medicamento veterinário na espécie animal que é objecto do tratamento;
- c) O medicamento veterinário não tiver a composição qualitativa e quantitativa declarada;

- d) O período de espera indicado for insuficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor;
- e) Os controlos referidos no n.º 1 do artigo 81.º não tiverem sido efectuados ou quando qualquer outra exigência ou obrigação relativa à concessão da autorização prevista no n.º 1 do artigo 44.º não tiver sido respeitada.
2. A autoridade competente pode limitar a proibição de distribuição e a retirada do mercado apenas aos lotes de fabrico que são objecto de contestação.

Artigo 85.º

1. A autoridade competente de um Estado-Membro suspenderá ou revogará a autorização referida no artigo 44.º para uma categoria de preparações ou para o seu conjunto, quando uma das exigências previstas no artigo 45.º deixar de ser respeitada.
2. A autoridade competente de um Estado-Membro, além das medidas previstas no artigo 84.º, pode suspender o fabrico ou a importação de medicamentos veterinários provenientes de países terceiros, ou suspender ou revogar a autorização referida no artigo 44.º para uma categoria de preparações ou para o seu conjunto, no caso de não serem respeitadas as disposições relativas ao fabrico ou à importação provenientes de países terceiros.

Artigo 86.º

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

Artigo 87.º

Os Estados-Membros tomarão as medidas apropriadas para que os veterinários e outros profissionais envolvidos comuniquem às autoridades competentes quaisquer reacções adversas dos medicamentos veterinários.

TÍTULO IX

COMITÉ PERMANENTE

Artigo 88.º

As alterações necessárias para adaptar o anexo I ao progresso técnico são adoptadas nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

Artigo 89.º

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

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

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

3. O Comité Permanente aprovará o seu regulamento interno.

TÍTULO X

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 90.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que as autoridades competentes transmitam entre si as informações apropriadas especialmente para garantir o respeito pelas condições previstas para a autorização referida no n.º 1 do artigo 44.º ou para a autorização de introdução no mercado.

A pedido fundamentado, os Estados-Membros transmitirão de imediato às autoridades competentes de outro Estado-Membro os relatórios referidos no n.º 3 do artigo 80.º Se, depois de apreciar estes relatórios, o Estado-Membro que os recebeu considerar não poder aceitar as conclusões da autoridade competente do Estado-Membro em que o relatório foi elaborado, informará a autoridade competente em causa dos seus motivos e poderá pedir informações complementares. Os Estados-Membros interessados esforçar-se-ão por chegar a um acordo. Se necessário, em caso de graves divergências de posições, um dos Estados-Membros interessados informará a Comissão desse facto.

Artigo 91.º

1. Cada Estado-Membro tomará todas as medidas adequadas para que as decisões de autorização de introdução no mercado sejam imediatamente levadas ao conhecimento da Agência, bem como todas as decisões de recusa ou de revogação de autorização de introdução no mercado, de anulação de decisão de recusa ou de revogação de autorização de introdução no mercado, de proibição de distribuição, de retirada do mercado e respectivos motivos.

2. O titular da autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado é obrigado a comunicar de imediato aos Estados-Membros qualquer acção no sentido de suspender ou de retirar um medicamento veterinário do mercado, indicando os motivos de tal acção, se esta disser respeito à eficácia do medicamento veterinário ou à protecção da saúde pública. Os Estados-Membros providenciarão no sentido de essa informação ser comunicada de imediato à Agência.

3. Os Estados-Membros providenciarão no sentido de que sejam comunicadas de imediato às organizações internacionais competentes informações adequadas sobre as acções empreendidas por força dos n.ºs 1 e 2 que possam afectar a protecção

da saúde em países terceiros; dessas informações serão enviadas cópias à Agência.

Artigo 92.º

Os Estados-Membros devem comunicar entre si todas as informações necessárias para garantir a qualidade e a inocuidade dos medicamentos homeopáticos veterinários fabricados e introduzidos no mercado da Comunidade, nomeadamente as mencionadas nos artigos 90.º e 91.º

Artigo 93.º

1. A pedido do fabricante, do exportador de medicamentos veterinários, ou das autoridades de um país terceiro importador, os Estados-Membros certificarão que esse fabricante possui a autorização a que se refere o artigo 44.º Ao emitirem tais certificados, os Estados-Membros devem respeitar as seguintes condições:

- a) Os Estados-Membros devem tomar em consideração as disposições administrativas vigentes da Organização Mundial de Saúde;
- b) Relativamente aos medicamentos veterinários destinados à exportação e já autorizados no seu território, os Estados-Membros devem fornecer o resumo das características do produto, aprovado em conformidade com o artigo 25.º, ou, caso não exista, um documento equivalente.

2. Sempre que um fabricante não possua uma autorização de introdução no mercado, deve fornecer às autoridades competentes, para a emissão do certificado referido no n.º 1, uma declaração que justifique a inexistência dessa autorização.

Artigo 94.º

Qualquer decisão das autoridades competentes dos Estados-Membros prevista na presente directiva só pode ser tomada pelos motivos referidos na presente directiva e deve ser fundamentada de modo preciso.

É notificada ao interessado com a indicação das vias de recurso previstas pela legislação em vigor, e do prazo no qual pode ser apresentado o recurso.

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

Artigo 95.º

Os Estados-Membros não podem autorizar alimentos para consumo humano que provenham de animais utilizados em ensaios de medicamentos, a menos que tenham sido fixados pela Comunidade limites máximos de resíduos, em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90, e um período de espera que garanta que os referidos limites não são excedidos nos alimentos.

TÍTULO XI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 96.º

As Directivas 81/85/CEE e 81/852/CEE, tais como alteradas pelas directivas que constam da parte A do anexo II, são revogadas, sem prejuízo das obrigações dos Estados-Membros relativamente aos prazos de transposição que constam da parte B do anexo II.

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

Artigo 97.º

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

Artigo 98.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 6 de Novembro de 2001.

Pelo Parlamento Europeu

A Presidente

N. FONTAINE

Pelo Conselho

O Presidente

D. REYNERS

ANEXO I

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

INTRODUÇÃO

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atendendo às directrizes formuladas nas *Informações aos requerentes de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários nos Estados-Membros da Comunidade Europeia*, publicadas pela Comissão nas *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia, volume V: Os medicamentos veterinários*.

Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às directrizes comunitárias relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários publicadas pela Comissão nas *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia*.

Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos pertinentes respeitantes a qualquer teste ou ensaio do medicamento veterinário, ainda que incompleto ou interrompido. Além disso, devem ser imediatamente enviadas à autoridade competente quaisquer informações que não constem do pedido original, pertinentes para a avaliação risco/benefício.

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

O disposto no título I do presente anexo é aplicável aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários administrados com vista a criarem imunidade activa ou passiva ou ao diagnóstico do estado imunológico.

O disposto no título II do presente anexo é aplicável aos medicamentos imunológicos veterinários.

TÍTULO I

Requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários

PARTE I

Resumo do processo

A. DADOS ADMINISTRATIVOS

O medicamento veterinário objecto de pedido deve ser identificado através da respectiva denominação e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da dose e da forma farmacêutica, modo e via de administração e da descrição da apresentação final para venda do produto.

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

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

Deve ser anexado aos dados administrativos um documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos veterinários em questão, em conformidade com o artigo 44.º, bem como uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do produto, em conformidade com o artigo 14.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros e uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

O requerente deve propor um resumo das características do produto em conformidade com o artigo 14.º

⁽¹⁾ JO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

Além disso, o requerente deve fornecer uma ou mais amostras ou cópias do medicamento veterinário na forma em que é vendido.

C. RELATÓRIOS DOS PERITOS

Em conformidade com os n.ºs 2 e 3 do artigo 14.º, devem ser apresentados relatórios de peritos relativos à documentação analítica, tóxico-farmacológica, de resíduos e clínica.

Os relatórios de peritos devem envolver uma avaliação crítica dos vários testes e/ou ensaios efectuados em conformidade com a presente directiva, bem como realçar todos os dados pertinentes para a avaliação. O perito deve indicar se, em sua opinião, a qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão se encontram salvaguardadas. Não se considera suficiente um resumo factual.

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

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

PARTE 2

Testes analíticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) dos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários

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

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

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do disposto no n.º 3, alínea c), do artigo 12.º, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1. Composição qualitativa

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

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

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

2. Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do n.º 3, alínea c), do artigo 12.º:

- no que respeita às substâncias constantes da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, a denominação principal no cabeçalho da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,

- no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, a denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração ⁽¹⁾.

3. Composição quantitativa

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

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

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

Há que acrescentar a esta informação:

- no que respeita às preparações injectáveis, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidas no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável do medicamento, se aplicável após reconstituição,
 - no que respeita aos medicamentos administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidas no número de gotas correspondente a 1 ml ou a 1 g da preparação,
 - no que respeita aos xaropes, emulsões, granulados ou outras apresentações terapêuticas que envolvam medidas, a massa ou unidade de actividade biológica de cada substância activa por medida.
- 3.2. As substâncias activas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser descritas quantitativamente através da respectiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das fracções activas da molécula.
- 3.3. No que respeita aos medicamentos com uma substância activa objecto de um primeiro pedido de autorização de introdução no mercado num dos Estados-Membros, a composição quantitativa de uma substância activa que seja um sal ou hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente utilizados nos Estados-Membros deve ser expressa na mesma forma no que respeita à mesma substância activa.

4. Desenvolvimento de medicamentos

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

B. DESCRIÇÃO DO MODO DE FABRICO

A descrição do modo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força do n.º 3, alínea d), do artigo 12.º da presente directiva, deve ser redigida por forma a que constitua uma sequência adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico, por forma a que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacéuticas são susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as precauções a adoptar para garantir a homogeneidade do produto acabado,
- a fórmula real de fabrico e os elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipiente ser especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacéutica o torne necessário; deve ser feita menção às substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico. Deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem,

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

- indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a sua necessidade para o controlo da qualidade do produto acabado,
- estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou tal se afigure crítico para o produto,
- no que respeita aos produtos esterilizados, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados.

C. CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

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

Caso se trate de:

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

e não fabricada pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação ser enviada directamente às autoridades competentes pelo fabricante da substância activa. Neste caso, o fabricante deve porém fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas i) e j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados, incluindo as análises dos lotes, especialmente no que respeita às substâncias activas, e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1.1. *Matérias-primas constantes das farmacopeias*

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

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

Considera-se satisfeito o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

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

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

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

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

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

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

1.2. *Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia*

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

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

1.3. *Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade*

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

- forma cristalina e coeficientes de solubilidade,
- dimensão das partículas, se aplicável após pulverização,
- estado de hidratação,
- coeficiente de partição óleo/água ⁽¹⁾.

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

2. Caso no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem matérias-primas como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células e fluidos (incluindo sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, deve descrever-se a origem e o historial das referidas matérias-primas.

A descrição dos materiais de base deve abranger a estratégia de fabrico, os procedimentos de purificação/inactivação e a respectiva validação e todos os processos de controlo contínuo destinados a assegurar a qualidade, segurança e consistência dos lotes de produto acabado.

- 2.1. Caso se utilizem bancos de células, dever-se-á comprovar a conservação das características celulares no nível de passagem utilizado quer na produção quer subsequentemente.

⁽¹⁾ As autoridades competentes podem igualmente requerer os valores do pk e pH, caso considerem essencial esta informação.

- 2.2. As sementes, os bancos de células, agregados de soro e outros materiais de origem biológica, bem como, sempre que possível, as matérias-primas de que provenham, são testados pelos agentes adventícios.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, os materiais apenas devem ser utilizados se o tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou inactivação, facto que deve ser validado.

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS À PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES VETERINÁRIAS

O requerente deve comprovar que o medicamento veterinário é fabricado em conformidade com a orientação relativa à minimização do risco de transmissão dos agentes das encefalopatias espongiformes veterinárias através dos medicamentos veterinários e com as suas actualizações, publicadas pela Comissão no volume 7 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia*.

E. TESTES DE CONTROLO EFECTUADOS NAS FASES INTERMÉDIAS DO PROCESSO DE FABRICO

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas i) e j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem incluir informações relativas aos testes de controlo de produtos que possam eventualmente efectuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a consistência das características técnicas e do processo de produção.

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

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de testes de controlo no decurso do processo, nomeadamente caso a substância seja essencialmente definida através do respectivo modo de preparação.

F. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

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

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

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas i) e j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado e ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias gerais da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da de um Estado-Membro são aplicáveis a todos os produtos nela definidos.

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

1.1. Características gerais do produto acabado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

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

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

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

1.4. Testes de segurança

Para além dos testes tóxico-farmacológicos apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes de segurança, como os de esterilidade, endotoxinas bacterianas, efeitos pirogénicos e tolerância local no animal, caso tais testes devam ser efectuados por rotina, a fim de verificar a qualidade do produto.

G. TESTES DE ESTABILIDADE

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas f) e i), do artigo 12.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

No que respeita as pré-misturas destinadas a alimentos que contenham medicamentos, dever-se-á indicar igualmente a informação necessária respeitante ao prazo de validade dos alimentos fabricados com base nestas pré-misturas em conformidade com as instruções de utilização.

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da respectiva administração, deve indicar-se o prazo de validade proposto para o produto reconstituído, apoiado por dados de estabilidade pertinentes.

No que respeita aos frascos multidoso, devem apresentar-se dados de estabilidade que fundamentem o prazo de validade do frasco após a primeira utilização.

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

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

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

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

PARTE 3

Segurança e ensaio de resíduos

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Os Estados-Membros devem assegurar que os testes de segurança se efectuam em conformidade com as disposições relativas à boa prática laboratorial constantes da Directiva 87/18/CEE do Conselho, de 18 de Dezembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas ⁽¹⁾, e da Directiva 88/320/CEE do Conselho, de 9 de Junho de 1988, relativa à inspecção e verificação das boas práticas de laboratório ⁽²⁾.

A. ENSAIOS DE SEGURANÇA

Capítulo I

Execução dos ensaios

1. Introdução

A documentação da segurança deve demonstrar:

1. A toxicidade potencial do produto, bem como quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no animal; estes devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico em questão.
2. Os potenciais efeitos nocivos para o homem dos resíduos do medicamento ou substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados, bem como os problemas suscitados pelos referidos resíduos no tratamento industrial dos géneros alimentícios.
3. Os riscos potenciais decorrentes da exposição do homem ao medicamento, como, por exemplo, aquando da sua administração a animais.
4. Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento.

Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem utilizar-se métodos matemáticos e estatísticos na concepção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados. Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico do produto e os riscos inerentes à sua utilização.

Em certos casos, pode ser necessário ensaiar os metabolitos do composto em questão, caso constituam os resíduos em causa.

Os excipientes utilizados pela primeira vez no domínio farmacêutico devem merecer tratamento idêntico ao das substâncias activas.

⁽¹⁾ JO L 15 de 17.1.1987, p. 29. Directiva com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/11/CE da Comissão (JO L 77 de 23.3.1999, p. 8).

⁽²⁾ JO L 145 de 11.6.1988, p. 35. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/12/CE da Comissão (JO L 77 de 23.3.1999, p. 22).

2. **Farmacologia**

Os estudos farmacológicos revestem-se de importância fundamental para a clarificação dos mecanismos através dos quais o medicamento produz efeitos terapêuticos, pelo que deverão ser incluídos na parte 4 estudos farmacológicos efectuados em espécies experimentais e nas espécies animais em questão.

Todavia, os estudos farmacológicos podem igualmente contribuir para a compreensão de fenómenos toxicológicos. Além disso, caso um medicamento produza efeitos farmacológicos sem resposta tóxica ou com uma dose inferior à necessária para que se verifique toxicidade, deve atender-se a estes efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança do produto.

Por conseguinte, a documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos às investigações efectuadas em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos do animal em questão.

3. **Toxicologia**

3.1. *Toxicidade por dose única*

Os estudos de toxicidade por dose única podem servir para prever:

- os eventuais efeitos da hiperdosagem na espécie em questão,
- os eventuais efeitos de uma administração acidental no homem,
- as doses a utilizar nos estudos de toxicidade com dose repetida.

Os estudos de toxicidade por dose única devem revelar os efeitos tóxicos agudos da substância e o respectivo início e remissão.

Estes estudos devem geralmente efectuar-se em pelo menos duas espécies de mamíferos. Se adequado, uma destas espécies pode ser substituída pela espécie animal a que o medicamento se destina. Por via de regra, devem testar-se pelo menos duas vias diferentes de administração. Uma delas pode ser análoga ou exactamente igual à proposta para a espécie a que se destina. Caso se preveja uma exposição significativa do utilizador ao medicamento, por exemplo por inalação ou contacto dérmico, deve proceder-se ao estudo das vias em questão.

Por forma a reduzir o número e o sofrimento dos animais em questão, estão continuamente a ser elaborados novos protocolos de ensaios de toxicidade por dose única. Aceitar-se-ão estudos efectuados em conformidade com estes novos procedimentos, desde que adequadamente validados, bem como estudos efectuados em conformidade com directrizes internacionalmente reconhecidas.

3.2. *Toxicidade por dose repetida*

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

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados apenas a animais não produtores de alimentos, considerar-se-á por via de regra suficiente um estudo de toxicidade por dose repetida numa espécie animal experimental. Este estudo pode ser substituído por um estudo efectuado no animal em questão. A frequência e via de administração, bem como a duração do estudo devem ser seleccionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica. O investigador deve fundamentar o âmbito e a duração dos ensaios, bem como as dosagens escolhidas.

No que respeita às substâncias ou aos medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo deve efectuar-se em pelo menos duas espécies, uma das quais deve ser um não roedor. O investigador deve fundamentar a escolha da espécie com base nos conhecimentos disponíveis sobre o metabolismo do produto no animal e no homem. A substância ensaiada deve ser administrada por via oral. O ensaio deve ter uma duração de pelo menos 90 dias. O investigador deve especificar e fundamentar claramente o método e a frequência de administração, bem como a duração dos ensaios.

A dose máxima deve geralmente ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos lesivos. A dose mínima não deve conduzir a quaisquer efeitos tóxicos.

A avaliação dos efeitos tóxicos deve assentar na observação do comportamento e crescimento, em testes hematólogicos e fisiológicos, especialmente os respeitantes aos órgãos excretores, e em relatórios de autópsia e respectivos dados histológicos. A selecção e âmbito de cada grupo de testes irá depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

No que respeita às novas associações de substâncias conhecidas investigadas em conformidade com o disposto na presente directiva, e excepto caso os testes de toxicidade tenham comprovado a existência de potenciação ou efeitos tóxicos novos, os testes de dose repetida podem ser devidamente alterados pelo investigador, o qual deve apresentar a respectiva justificação.

3.3. *Testes de tolerância nas espécies em questão*

Devem ser indicados quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efectuados na espécie em questão em conformidade com os requisitos da secção B do capítulo I da parte 4. Devem especificar-se os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem igualmente especificar-se quaisquer alterações fisiológicas imprevistas.

3.4. *Toxicidade para a função reprodutora, nomeadamente teratogenicidade*

3.4.1. *Estudo dos efeitos na reprodução*

Este estudo destina-se a determinar o eventual comprometimento da função reprodutora masculina ou feminina, bem como os efeitos nocivos na descendência resultantes da administração do medicamento ou substância em estudo.

No que respeita às substâncias ou aos medicamentos destinados a animais produtores de alimentos, o estudo dos efeitos na reprodução consistirá num estudo de duas gerações em pelo menos uma espécie, geralmente a de um roedor. A substância ou o medicamento em estudo devem ser administrados a machos e fêmeas numa altura adequada anterior à procriação. A administração deve prosseguir até ao desmame da geração F2. Devem utilizar-se pelo menos três níveis de dose. A dose máxima deve ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos lesivos. A dose mínima não deve resultar em quaisquer efeitos tóxicos.

A avaliação dos efeitos na reprodução deve basear-se na fertilidade, gravidez e comportamento materno; na amamentação, crescimento e desenvolvimento da geração F1, do nascimento até à maturidade; e no desenvolvimento da geração F2 até ao desmame.

3.4.2. *Estudo dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente da teratogenicidade*

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais produtores de alimentos devem efectuar-se estudos dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente de teratogenicidade. Estes estudos devem efectuar-se em pelo menos duas espécies de mamíferos, por via de regra um roedor e um coelho. As características do teste (número de animais, doses, altura da administração e critérios de avaliação dos resultados) irão depender dos conhecimentos científicos do momento em que o requerimento foi apresentado e do grau de significância estatística pretendido. O estudo com um roedor deve realizar-se simultaneamente com o estudo dos efeitos na função reprodutora.

No que respeita às substâncias ou aos medicamentos que não se destinam a animais produtores de alimentos, requerer-se-á um estudo dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente de teratogenicidade, em pelo menos uma espécie, que pode ser aquela a que se destinam, caso o produto seja utilizado em animais susceptíveis de ser usados para criação.

3.5. *Mutagenicidade*

Os ensaios de mutagenicidade destinam a avaliar-se a capacidade das substâncias de induzirem alterações transmissíveis no material genético celular.

Devem-se investigar as propriedades mutagénicas de todas as substâncias novas destinadas a ser utilizadas em medicamentos veterinários.

O número e tipos de ensaios e os critérios de avaliação dos resultados irão depender dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

3.6. *Carcinogenicidade*

Requerer-se-ão geralmente estudos de carcinogenicidade a longo prazo para substâncias a que o homem venha a ser exposto:

- com grande analogia química com carcinogéneos conhecidos,
- que, aquando dos ensaios de mutagenicidade, tenham conduzido a resultados sugestivos de efeitos carcinogéneos,
- que tenham dado origem a sinais suspeitos aquando dos ensaios de toxicidade.

Na concepção dos estudos de carcinogenicidade e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á aos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

3.7. Excepções

Caso um medicamento se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva absorção sistémica na espécie animal a que se destina. Caso se comprove que a referida absorção é desprezível, podem omitir-se os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade na função reprodutora e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

- nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento pelo animal,
- ou
- o medicamento possa estar presente em géneros alimentícios obtidos a partir do animal tratado (preparações intramamárias).

4. Outros requisitos

4.1. Imunotoxicidade

Caso os efeitos observados em estudos com dose repetida no animal incluam alterações específicas no peso e/ou histologia dos órgãos linfóides e alterações na celularidade dos tecidos linfóides, medula óssea ou leucócitos periféricos, o investigador deve ponderar a necessidade de novos estudos dos efeitos do produto no sistema imunológico.

Na concepção dos referidos estudos e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á aos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

4.2. Propriedades microbiológicas dos resíduos

4.2.1. Potenciais efeitos na flora intestinal humana

Deve investigar-se o risco microbiológico para a flora intestinal humana dos resíduos de compostos antimicrobianos, à luz dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

4.2.2. Potenciais efeitos dos microrganismos utilizados no processamento industrial dos alimentos

Em determinados casos, pode ser necessário efectuar testes por forma a determinar se os resíduos suscitam problemas no que respeita aos processos tecnológicos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios.

4.3. Observações no ser humano

Deve-se especificar se os ingredientes do medicamento veterinário são utilizados em medicamentos para uso humano; caso tal se verifique, deve elaborar-se um relatório sobre todos os efeitos observados (incluindo os efeitos laterais) no homem e a respectiva causa, na medida em que possam ser importantes para a avaliação do medicamento veterinário, se aplicável à luz dos resultados de ensaios constantes da bibliografia; caso os ingredientes dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizados em medicamentos para uso humano, devem apontar-se os motivos.

5. Ecotoxicidade

5.1. Os estudos da ecotoxicidade dos medicamentos veterinários destinam-se a avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento e a determinar eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

5.2. A avaliação da ecotoxicidade será obrigatória para todos os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários, excepto os apresentados em conformidade com o n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e com o n.º 1 do artigo 13.º

5.3. Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases.

Na primeira fase, o investigador deve avaliar o potencial grau de penetração do produto e seus princípios activos ou metabolitos relevantes no ambiente, atendendo:

- à espécie a que se destina e ao tipo de utilização proposto (por exemplo, medicação em massa ou de um só animais),
- ao método de administração, nomeadamente o grau provável de penetração directa do produto nos sistemas ambientais,
- a possível excreção do produto e seus princípios activos e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções,
- à eliminação do produto não utilizado ou dos resíduos.

5.4. Numa segunda fase, atendendo ao grau de penetração do produto no ambiente e à informação física/química disponível e as propriedades farmacológicas e/ou toxicológicas do composto apuradas aquando da realização dos restantes testes e ensaios requeridos pela presente directiva, o investigador deve então ponderar a necessidade de novas investigações específicas dos efeitos do produto em ecossistemas bem determinados.

5.5. Se adequada, poderá ser requerida a investigação adicional:

- do destino e comportamento no solo,
- do destino e comportamento na água e no ar,
- dos efeitos em organismos aquáticos,
- dos efeitos em outros organismos não alvo.

Esta investigação adicional respeitante, segundo o caso, ao medicamento veterinário e/ou à(s) substância(s) activa(s) e/ou aos metabolitos excretados dever-se-á processar em conformidade com os protocolos constantes do anexo V da Directiva 67/548/CEE do Conselho, de 27 de Junho de 1967, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, embalagem e rotulagem das substâncias perigosas ⁽¹⁾, ou, caso determinada finalidade não esteja adequadamente coberta por estes, a investigação processar-se-á conforme outros protocolos internacionalmente aceites. O número e tipos de testes e respectivos critérios de avaliação dependerão dos conhecimentos científicos no momento em que o pedido for apresentado.

Capítulo II

Apresentação das informações e documentos

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo aos testes de segurança deve incluir:

- a) Uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes;
- b) A identificação pormenorizada da substância em análise, nomeadamente:
 - a denominação comum internacional (INN),
 - a denominação IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*),
 - o número CAS (*Chemical Abstract Service*),
 - a classificação terapêutica e farmacológica,
 - os sinónimos e abreviaturas,
 - a fórmula estrutural,
 - a fórmula molecular,
 - o peso molecular,
 - o grau de impureza,
 - a composição qualitativa e quantitativa das impurezas,

⁽¹⁾ JO 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2000/33/CE da Comissão (JO L 136 de 8.6.2000, p. 90).

- a descrição das propriedades físicas,
 - o ponto de fusão,
 - o ponto de ebulição,
 - a pressão de vapor,
 - a solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura,
 - a densidade,
 - o espectro de refração, rotação, etc.;
- c) Um protocolo experimental pormenorizado, que fundamente a eventual omissão de quaisquer dos testes supracitados e descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, as espécies, raças ou variedades de animais e sua origem, número e condições em que foram instalados e alimentados, referindo designadamente se estavam isentos de patogénios específicos (SPF);
- d) Todos os resultados obtidos, independentemente de serem ou não favoráveis. Os dados originais devem ser descritos com o pormenor suficiente para que os resultados possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. A título de explicação, os resultados podem ser acompanhados de ilustrações;
- e) A análise estatística dos resultados, caso tal seja requerido pelo programa de testes, e a variância dos dados;
- f) A discussão objectiva dos resultados obtidos e as respectivas conclusões quanto à segurança da substância, à sua margem de segurança no animal testado e no animal a que se destina e às suas potenciais reacções adversas, tipos de aplicações, posologia e eventuais incompatibilidades;
- g) A discussão pormenorizada e completa dos resultados do estudo de segurança dos resíduos na alimentação humana e sua relevância para a avaliação dos riscos potenciais dos resíduos para o homem. A referida discussão deve ser seguida de propostas com vista a erradicar quaisquer perigos para o homem através da aplicação de critérios de avaliação internacionalmente aceites, como a ausência de efeitos observáveis no animal, e de propostas de adopção de um factor de segurança e de dose diária admissível (DDA);
- h) A discussão integral de quaisquer riscos para as pessoas que elaboram o medicamento ou o administram a animais, seguida de propostas de medidas adequadas para a redução dos referidos riscos;
- i) A discussão integral dos eventuais riscos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário nas condições de utilização propostas, seguida de propostas adequadas para a redução dos referidos riscos;
- j) Todas as informações necessárias para que o clínico conheça o melhor possível a utilidade do medicamento proposto. A discussão será complementada por sugestões quanto às reacções adversas e ao possível tratamento de reacções tóxicas agudas no animal a que o produto é administrado;
- k) Um relatório pericial final que apresente uma análise crítica pormenorizada da informação acima referida à luz dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido, bem como um resumo pormenorizado de todos os resultados dos testes de segurança pertinentes e referências bibliográficas.

B. TESTES DOS RESÍDUOS

Capítulo I

Execução dos testes

1. **Introdução**

Nos termos do disposto na presente directiva, entende-se por «resíduos» o conjunto das substâncias activas ou seus metabolitos presentes na carne e outros géneros alimentícios provenientes do animal a que foi administrado o medicamento em questão.

O estudo dos resíduos destina-se a determinar se, e em que condições e em que medida, os resíduos persistem nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados e a determinar os períodos de espera que devem ser respeitados por forma a evitar quaisquer perigos para a saúde humana e/ou dificuldades no tratamento industrial dos géneros alimentícios.

A avaliação dos riscos decorrentes dos resíduos pressupõe a determinação da presença ou não de resíduos nos animais tratados nas condições de utilização recomendadas, bem como a investigação dos efeitos dos mesmos.

No que respeita aos medicamentos destinados a animais produtores de alimentos, a documentação relativa aos resíduos deve indicar:

- 1) Em que medida e durante quanto tempo os resíduos do medicamento veterinário ou dos seus metabolitos persistem nos tecidos do animal tratado ou nos géneros alimentícios que dele provêm;
- 2) Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor suscitados pelos géneros alimentícios provenientes de animais tratados ou dificuldades no processamento industrial dos géneros alimentícios, é possível estabelecer períodos de espera realistas susceptíveis de serem observados em condições práticas de criação de animais;
- 3) Que se encontram disponíveis métodos analíticos práticos adequados a situações de rotina para a verificação da observância do período de espera.

2. Metabolismo e cinética dos resíduos

2.1. Farmacocinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção)

No que se refere aos resíduos de medicamentos veterinários, os estudos farmacocinéticos destinam-se a avaliar a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do produto na espécie a que se destina.

O produto final, ou a formulação bioequivalente, deve ser administrado à espécie a que se destina na dose máxima recomendada.

Deve descrever-se de modo exacto o grau de absorção do medicamento, tendo em conta o método de administração. Caso se comprove ser desprezível a absorção sistémica de produtos para aplicação tópica, não serão requeridos estudos adicionais de resíduos.

Deve ser descrita a distribuição do medicamento no animal a que se destina; deve atender-se à possibilidade de ligação às proteínas plasmáticas, de passagem para o leite ou ovos e de acumulação de compostos lipofílicos.

Devem ser descritas as vias de excreção do produto no animal a que se destina. Devem ser especificados e caracterizados os principais metabolitos.

2.2. Depleção de resíduos

O objectivo destes estudos, que determinam a velocidade a que os resíduos desaparecem no animal em questão após a última administração do medicamento, é permitir a determinação dos períodos de espera.

Em várias ocasiões após o animal testado ter recebido a dose final do medicamento, determinar-se-ão as quantidades de resíduos presentes através de métodos físicos, químicos ou biológicos adequados; devem especificar-se os procedimentos técnicos e a especificidade e sensibilidade dos métodos utilizados.

3. Método analítico de rotina para a detecção de resíduos

Propor-se-ão procedimentos analíticos que possam ser efectuados no decurso de um exame de rotina e com um grau de sensibilidade tal que permita a detecção segura de violações dos limites máximos de resíduos legalmente autorizados.

Deve descrever-se pormenorizadamente o método analítico proposto. O método deve ser validado e suficientemente robusto para que possa ser autorizado em condições normais de monitorização de rotina dos resíduos.

Devem descrever-se as seguintes características:

- especificidade,
- exactidão, incluindo sensibilidade,
- precisão,
- limiar de detecção,
- limiar de quantificação,
- exequibilidade e aplicabilidade em condições laboratoriais normais,
- susceptibilidade às interferências.

A adequação do método analítico proposto deve ser avaliada à luz dos conhecimentos científicos e técnicos do momento em que o pedido for apresentado.

Capítulo II

Apresentação das informações e documentos

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo aos testes de resíduos deve incluir:

- a) Uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes;
- b) A identificação pormenorizada do produto, nomeadamente:
 - a composição,
 - a pureza,
 - a identificação do lote,
 - a relação com o produto final,
 - a actividade específica e radiopureza das substâncias marcadas,
 - a posição na molécula dos átomos marcados;
- c) Um protocolo experimental pormenorizado, que fundamenta a eventual omissão de quaisquer dos testes supracitados e descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, as espécies, raças ou variedades de animais e sua origem, número e condições em que foram instalados e alimentados, referindo designadamente se estavam isentos de patogéneos específicos (SPF) ou tradicionais;
- d) Todos os resultados obtidos, independentemente de serem ou não favoráveis. Os dados originais devem ser descritos de modo suficientemente pormenorizado para que os resultados possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. A título de explicação, os resultados podem ser acompanhados de ilustrações;
- e) Uma análise estatística dos resultados, caso tal seja requerido pelo programa de testes, e a variância dos dados;
- f) A discussão objectiva dos resultados obtidos, seguida de propostas de limites máximos de resíduos das substâncias activas contidas no produto que especifiquem o marcador de resíduos e os tecidos-alvo em questão, bem como de propostas relativas aos períodos de espera necessários para assegurar a inexistência, nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, de resíduos susceptíveis de constituir um risco para o consumidor;
- g) Um relatório pericial final que apresente uma análise crítica pormenorizada da informação acima referida à luz dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido, bem como um resumo pormenorizado de todos os resultados dos testes de resíduos e referências bibliográficas precisas.

PARTE 4

Testes pré-clínicos e clínicos

Os elementos e documentos apenas aos pedidos de autorização de introdução no mercado por força do n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e do n.º 1 artigo 13.º devem ser apresentados em conformidade com o disposto na presente parte.

Capítulo I

Requisitos pré-clínicos

Devem-se efectuar estudos pré-clínicos para a determinação da actividade farmacológica e tolerância do produto.

A. FARMACOLOGIA

A.1. **Farmacodinâmica**

O estudo da farmacodinâmica deve envolver duas abordagens distintas.

Em primeiro lugar, deve descrever-se o mecanismo de acção e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos (por exemplo, através do recurso a curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc.), e, sempre que possível, comparados com uma substância com actividade bem definida. Caso se reivindique a maior eficácia de uma substância activa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.

Em segundo lugar, o investigador deve apresentar a avaliação farmacológica global da substância activa, com especial incidência na possibilidade de reacções adversas. Devem investigar-se por via de regra as principais funções.

O investigador deve indicar as consequências da via de administração, da formulação, etc., na actividade farmacológica global da substância activa.

As investigações devem ser mais intensivas caso a dose recomendada se aproxime do limiar tóxico.

A menos que constituam procedimentos normalizados, as técnicas experimentais devem ser especificadas por forma a que possam ser reproduzidas e o investigador deve comprovar a respectiva validade. Os resultados experimentais devem ser claramente apresentados e, no que respeita a determinados tipos de teste, deve indicar-se a respectiva significância estatística.

Salvo argumentação convincente em contrário, dever-se-ão igualmente investigar quaisquer alterações quantitativas das respostas decorrentes da administração repetida da substância.

As associações de medicamentos poder-se-ão justificar com base quer em motivos farmacológicos quer em indicações clínicas. No primeiro caso, os estudos farmacodinâmicos e/ou farmacocinéticos devem revelar as interacções susceptíveis de conduzir à utilidade clínica da própria associação. No segundo caso, se a fundamentação científica da associação medicamentosa assentar na experimentação clínica, a investigação deve apurar se os efeitos previsíveis da associação podem ser corroborados no animal e, no mínimo, dever-se-á investigar a importância das eventuais reacções adversas. Caso uma associação inclua uma substância activa nova, esta deve ter sido previamente estudada em profundidade.

A.2. *Farmacocinética*

A informação farmacocinética básica relativa a uma nova substância activa é geralmente útil no contexto clínico.

Os objectivos farmacocinéticos podem subdividir-se em duas grandes áreas:

- i) Farmacocinética descritiva, que conduz à avaliação de parâmetros básicos, como a depuração corporal, o(s) volume(s) de distribuição, o tempo médio de permanência, etc.;
- ii) Utilização destes parâmetros na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos.

São geralmente necessários estudos farmacocinéticos na espécie em questão, a fim de que os medicamentos utilizados apresentem a máxima eficácia e segurança possíveis. Estes estudos são especialmente úteis no apoio ao clínico aquando do estabelecimento de regimes de dose (via e local de administração, dose, intervalo de dose, número de administrações, etc.) e da adopção de regimes de dose em função de determinadas variáveis populacionais (por exemplo, idade e doença). Estes estudos poderão conduzir ao sacrifício de muito menos animais e geralmente proporcionam muito mais informação do que os estudos clássicos de titulação de dose.

No que respeita às novas associações de substâncias conhecidas investigadas em conformidade com o disposto na presente directiva, não são obrigatórios estudos farmacocinéticos da associação fixa caso se possa comprovar que a administração dos ingredientes activos em combinação fixa não altera as respectivas propriedades farmacocinéticas.

A.2.1. **Biodisponibilidade/bioequivalência**

Proceder-se-á a estudos adequados de biodisponibilidade com vista a estabelecer a bioequivalência:

- ao comparar um medicamento reformulado com um medicamento existente,
- ao comparar métodos ou vias de administração novos com os já estabelecidos,
- em todos os casos constantes do n.º 1 do artigo 13.º

B. TOLERÂNCIA NA ESPÉCIE ANIMAL A QUE SE DESTINA

O objectivo deste estudo, que se deve efectuar em todas as espécies animais a que o medicamento se destina, é proceder em todas essas espécies a ensaios de tolerância local e geral por forma a determinar uma dosagem tolerada suficientemente lata para que haja uma margem de segurança adequada, bem como os sintomas clínicos de intolerância para a ou as vias recomendadas, na medida em que o aumento da dose terapêutica e/ou da duração do tratamento o permitam. O relatório dos ensaios deve especificar o mais pormenorizadamente possível os efeitos farmacológicos e as reacções adversas previstas; estas últimas devem ser avaliados atendendo devidamente ao facto de os animais utilizados poderem ter um valor muito elevado.

No mínimo, o medicamento deve ser administrado através da via de administração recomendada.

C. RESISTÊNCIA

No que respeita aos medicamentos utilizados na prevenção ou tratamento de doenças infecciosas e infestações parasitárias veterinárias são necessários dados relativos à ocorrência de organismos resistentes.

Capítulo II

Requisitos clínicos

1. Princípios gerais

Os ensaios clínicos destinam-se a demonstrar ou substanciar o efeito do medicamento veterinário após a administração da dose recomendada, a especificar as suas indicações e contra-indicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções para a sua utilização, quaisquer eventuais reacções adversas e a segurança e tolerância em condições normais de utilização.

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). O efeito obtido deve ser comparado com o do placebo, a ausência de tratamento e/ou o efeito de um medicamento autorizado com valor terapêutico comprovado. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

Devem especificar-se os métodos de diagnóstico. Os resultados devem ser expressos em termos de critérios clínicos quantitativos ou convencionais. Devem utilizar-se métodos estatísticos adequados, os quais devem ser fundamentados.

No que respeita aos medicamentos veterinários sobretudo destinados a aumentar o rendimento, dever-se-á prestar particular atenção:

- ao rendimento dos produtos animais,
- à qualidade dos produtos animais (qualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas e tecnológicas),
- ao rendimento nutricional e ao crescimento do animal,
- ao estado geral de saúde do animal.

Os dados experimentais devem ser confirmados por dados obtidos em condições práticas de campo.

Caso, no que respeita a indicações terapêuticas específicas, o requerente possa comprovar não poder fornecer dados completos sobre o efeito terapêutico em virtude de:

- a) As indicações a que se destina o medicamento em questão serem tão raras que não se possa esperar que o requerente apresente dados completos;
- b) No actual estado dos conhecimentos não ser possível fornecer dados completos,

a autorização de introdução no mercado só pode ser concedida mediante as seguintes condições:

- a) O medicamento apenas pode ser fornecido mediante receita veterinária e pode, em determinados casos, ser administrado apenas sob controlo veterinário estrito;
- b) A inclusão de literatura e quaisquer outras informações devem chamar a atenção do clínico veterinário para o facto de, em determinados aspectos, as informações disponíveis quanto ao medicamento em questão serem ainda incompletas.

2. Execução dos ensaios

Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio. O bem-estar dos animais submetidos ao ensaio será objecto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

Requerer-se-ão procedimentos escritos sistemáticos e pré-estabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação de ensaios clínicos.

Antes do início dos ensaios, deve obter-se e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Este deve ser designadamente informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente, ou à obtenção de géneros alimentícios, dos animais tratados. A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 58.º, 59.º e 60.º relativamente à rotulagem dos medicamentos veterinários aplica-se por analogia à rotulagem de formulações utilizadas em ensaios clínicos veterinários. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.

Capítulo III

Informações e documentos

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo à eficácia deve incluir uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes.

Toda a documentação pré-clínica e clínica deve ser pormenorizada o suficiente para que permita uma avaliação objectiva. Devem especificar-se todos os estudos e ensaios, independentemente de serem ou não favoráveis ao requerente.

1. Registos das observações pré-clínicas

Sempre que possível, devem especificar-se os resultados de:

- a) Ensaios que comprovem acções farmacológicas;
- b) Ensaios que demonstrem os mecanismos fisiológicos em que assenta o efeito terapêutico;
- c) Ensaios que demonstrem os principais processos farmacocinéticos.

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos testes, estes devem ser especificados.

Além disso, no que respeita aos estudos pré-clínicos, devem especificar-se todas as seguintes informações:

- a) Um resumo;
- b) Um protocolo experimental pormenorizado que descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais, a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;
- c) Se aplicável, a análise estatística dos resultados;
- d) Uma discussão objectiva dos resultados obtidos, que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento.

Dever-se-á fundamentar a omissão parcial ou total destes dados.

2.1. Registos das observações clínicas

Os investigadores devem apresentar todos os elementos em fichas individuais, no que respeita aos tratamentos individuais, e em fichas colectivas, no que se refere aos tratamentos colectivos.

Os referidos elementos serão os seguintes:

- a) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- b) Local e data do tratamento; nome e morada do proprietário dos animais;

- c) Informações sobre o protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos utilizados, incluindo os de aleatorização e de utilização de métodos cegos, elementos como a via de administração, o calendário de administração, a dose, a identificação dos animais, espécies, raças ou variedades de animais, a idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- d) Método de criação e alimentação, que descreva a composição dos alimentos e a natureza e quantidade de quaisquer aditivos neles contidos;
- e) Caso clínico (tão pormenorizado quanto possível), ocorrência e evolução de quaisquer doenças intercorrentes;
- f) Diagnóstico e respectivos meios;
- g) Sintomas e gravidade da doença, se possível em termos de critérios convencionais;
- h) Identificação exacta da formulação utilizada no ensaio clínico;
- i) Posologia do medicamento, método, via e frequência de administração e eventuais precauções adoptadas no decurso da administração (duração da injeção, etc.);
- j) Duração do tratamento e do período de observação subsequente;
- k) Todas as informações relativas aos medicamentos (para além dos estudados) administrados durante o período de exame, quer antes do medicamento ensaiado quer após ele, e, neste, último caso, informações sobre as interacções observadas;
- l) Todos os resultados dos ensaios clínicos (incluindo os desfavoráveis ou negativos) com menção integral das observações clínicas e dos resultados dos testes objectivos de actividade (análises laboratoriais, testes fisiológicos) necessários à avaliação do pedido. As técnicas utilizadas devem ser especificadas; deve explicar-se a significância de quaisquer variações dos resultados (como a variância do método e a variância entre indivíduos ou dos efeitos da medicação); a demonstração dos efeitos farmacodinâmicos no animal não bastará por si só para justificar conclusões quanto aos efeitos terapêuticos;
- m) Todas as informações relativas a quaisquer efeitos imprevistos observados, independentemente de serem ou não lesivos, e das medidas adoptadas em consequência; se possível, investigar-se-á a relação causa-efeito;
- n) Efeitos no rendimento dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite e função reprodutora);
- o) Efeitos na qualidade dos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, designadamente no que respeita aos medicamentos destinados a aumentar o rendimento;
- p) Uma conclusão sobre cada caso específico ou, caso se trate de um tratamento colectivo, sobre cada caso colectivo.

Deve justificar-se a omissão de quaisquer dos pontos a) a p).

O titular da autorização de introdução do medicamento veterinário no mercado adoptará todas as medidas necessárias para garantir que os documentos originais em que assentam os dados fornecidos sejam conservados durante pelo menos cinco anos após o fim da autorização do medicamento.

2.2. *Resumo e conclusões das observações clínicas*

Para ensaio clínico, dever-se-á elaborar uma sinopse das observações clínicas que resuma os ensaios e os respectivos resultados e especifique designadamente:

- a) O número de controlos e de animais tratados individual ou colectivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;
- b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respectivos motivos;
- c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:
 - não receberam tratamento,
 - receberam um placebo,
 - receberam outro medicamento autorizado com efeitos conhecidos,
 - receberam o princípio activo objecto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;

- d) A frequência das reacções adversas observadas;
- e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora e qualidade alimentar);
- f) Informações sobre os animais submetidos ao ensaio que possam estar sujeitos a um risco acrescido em virtude da idade, do modo como foram criados ou alimentados e do objectivo a que se destinam ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;
- g) Uma avaliação estatística dos resultados, caso o programa de testes o requeira.

Por último, o investigador deve formular conclusões de carácter geral com base nos dados experimentais e emitir parecer sobre a inocuidade do medicamento nas condições de utilização propostas em condições normais de utilização e os seus efeitos terapêuticos e apontar quaisquer informações úteis quanto às indicações e contra-indicações, posologia, duração média de tratamento e eventuais interacções observadas com outros medicamentos ou aditivos alimentares, bem como precauções especiais eventualmente adoptadas no decurso do tratamento ou sintomas clínicos de hiperdosagem.

No que respeita às associações fixas de medicamentos, o investigador deve igualmente formular conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento e compará-las com a administração isolada das substâncias activas em questão.

3. Relatório final do perito

O relatório final do perito deve apresentar uma análise crítica pormenorizada de toda a documentação pré-clínica e clínica à luz dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido é apresentado, bem como um resumo pormenorizado dos resultados apresentados dos testes e ensaios e referências bibliográficas precisas.

TÍTULO II

Requisitos aplicáveis aos medicamentos imunológicos veterinários

Sem prejuízo do disposto na legislação comunitária sobre o controlo e erradicação das doenças nos animais, são aplicáveis aos medicamentos imunológicos veterinários os seguintes requisitos.

PARTE 5

Resumo do processo

A. DADOS ADMINISTRATIVOS

O medicamento imunológico veterinário objecto de pedido deve ser identificado através da respectiva denominação e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da forma farmacêutica, modo e via de administração e descrição da apresentação final para venda do produto.

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

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

Deve ser anexada aos dados administrativos uma cópia do documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos imunológicos veterinários, tal como disposto no artigo 44.º (com uma descrição sucinta da instalação de produção e a notificação do principal pessoal e suas qualificações). Deve ser igualmente especificada a lista dos organismos utilizados na instalação de produção.

O requerente deve apresentar uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do produto, em conformidade com o artigo 14.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, e uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

O requerente deve propor um resumo das características do produto em conformidade com o artigo 14.º

Além disso, o requerente deve fornecer amostras ou cópias do medicamento imunológico veterinário na forma em que é vendido, bem como a literatura, caso esta seja requerida.

C. RELATÓRIOS DOS PERITOS

Em conformidade com os n.ºs 2 e 3 do artigo 15.º, devem ser apresentados relatórios de peritos relativos a todos os aspectos da documentação.

Os relatórios de peritos envolvem uma avaliação crítica dos vários testes e/ou ensaios efectuados em conformidade com a presente directiva e realçam os dados pertinentes para a avaliação. O perito deve emitir um parecer sobre se há garantias suficientes quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão. Não bastará um resumo factual.

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

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

PARTE 6

Testes analíticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) dos medicamentos imunológicos veterinários

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

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

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do disposto no n.º 3, alínea c), do artigo 12.º, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1. Composição qualitativa

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

- substância(s) activa(s),
- componentes dos adjuvantes,
- componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, emulsionantes, corantes, correctivos do paladar, aromatizantes, marcadores, etc.
- componentes da forma farmacêutica administrada aos animais.

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

2. Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos imunológicos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do n.º 3, alínea c), do artigo 12.º:

- no que respeita às substâncias constantes da *Farmacopeia Europeia*, ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante da respectiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão,

- no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, pela denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE.

3. Composição quantitativa

Por forma a especificar a «composição quantitativa» das substâncias activas dos medicamentos imunológicos veterinários, importa sempre que possível especificar o número de organismos, o teor específico de proteínas, a massa, o número de unidades internacionais (UI) ou de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de volume, e, no que respeita ao adjuvante ou aos constituintes dos excipientes, a massa e volume de cada um, tomando em devida consideração os elementos constantes da secção B seguinte.

Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de actividade biológica.

As unidades de actividade biológica relativamente às quais não haja dados publicados devem ser expressas por forma a que exprimam inequivocamente a actividade dos ingredientes, por exemplo, através da referência ao efeito imunológico em que assenta o método de determinação da dose.

4. Desenvolvimento do medicamento

A escolha da composição, dos componentes e dos recipientes deve ser justificada e apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico. Deve comprovar-se a eficácia de quaisquer sistemas de conservação.

B. DESCRIÇÃO DO MODO DE FABRICO DO PRODUTO ACABADO

A descrição do modo de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do ponto 4 do segundo parágrafo do n.º 3, alínea d), do artigo 12.º, deve ser redigida por forma a que constitua uma descrição adequada da natureza das operações efectuadas.

Para este efeito, a descrição deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico (incluindo os processos de purificação), por forma a que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de reacções adversas nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as precauções a adoptar para garantir a homogeneidade e consistência de cada lote do produto acabado,
- as substâncias que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico,
- informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas,
- a indicação da fase de fabrico em que se procede à colheita de amostras para testes de controlo durante o fabrico.

C. PRODUÇÃO E CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

Para efeitos da presente secção, entende-se por «matérias-primas» o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento imunológico veterinário. Os meios de cultura usados para a produção da substância activa são considerados apenas uma matéria-prima.

Caso se trate de:

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

e não fabricada pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação serem enviados directamente às autoridades competentes pelo fabricante do mesmo. Neste caso, o fabricante deve porém fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apenas ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas i) e j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1. **Matérias-primas constantes das farmacopeias**

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

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

Considera-se satisfatório o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Caso a substância não se encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia nacional em questão, poderá ser permitida a referência a farmacopeias de países terceiros; nesse caso, deve apresentar-se a referida monografia, acompanhada se necessário de uma tradução pela qual o fabricante será responsável.

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

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

Caso a especificação ou outras disposições constantes de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro não permitam garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes poderão solicitar especificações mais adequadas ao requerente da autorização de introdução do medicamento no mercado.

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

Caso a matéria-prima não se encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-Membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos de ensaio constantes da mesma, bem como, se adequado, as respectivas traduções. No que respeita às substâncias activas, dever-se-á comprovar a adequação da monografia ao controlo da respectiva qualidade.

2. **Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia**

2.1. *Matérias-primas de origem biológica*

A descrição deve assumir a forma de monografia.

Sempre que possível, a produção de vacinas deve assentar num sistema de lote inicial e em bancos de células bem estabelecidos. No que respeita à produção de medicamentos imunológicos veterinários que envolvam soros, dever-se-á indicar a origem, estado de saúde e estado imunológico dos animais de que provêm; utilizar-se-ão conjuntos bem definidos de matérias-primas.

Deve descrever-se e documentar a origem e evolução das matérias-primas. No que respeita às matérias-primas geneticamente modificadas, esta informação deve abranger determinados elementos, como a descrição das células ou estirpes de origem, a elaboração do vector de expressão (nome, origem, função do replicão, facilitador do promotor e outros elementos de regulação), o controlo da sequência de ADN ou ARN efectivamente inserida, as sequências oligonucleotídicas do vector plasmídeo presente nas células, o plasmídeo utilizado na co-transfecção, os genes acrescentados ou suprimidos, as propriedades biológicas da estrutura final e os genes expressos, o seu número de cópias e estabilidade genética.

Devem testar-se as matérias-primas, incluindo os bancos de células e o soro não tratado para a produção de anti-soros, por forma a determinar a sua identidade e a presença de agentes adventícios.

Devem ser apresentadas informações sobre todas as substâncias de origem biológica utilizadas em qualquer fase do processo de fabrico. A informação deve incluir:

- descrição detalhada da origem das matérias-primas,
- informações sobre o eventual processamento, purificação e inactivação utilizados, incluindo dados sobre a validação destes processos e dos controlos durante o fabrico,
- informações sobre os eventuais testes de contaminação efectuados em cada lote da substância.

Caso se detecte ou suspeite a presença de agentes adventícios, o material em questão deve ser rejeitado ou apenas utilizado em circunstâncias excepcionais caso o tratamento ulterior do produto assegure a sua eliminação e/ou inactivação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inactivação dos referidos agentes adventícios.

Caso se utilizem bancos de células, dever-se-á demonstrar que as características celulares permanecem inalteradas até ao nível de passagem mais elevado utilizado na produção.

No que respeita às vacinas vivas atenuadas, dever-se-á comprovar a estabilidade das características de atenuação da matéria-prima.

Se requerido, fornecer-se-ão amostras das matérias-primas ou reagentes biológicos utilizados nos procedimentos de ensaio, a fim de que as autoridades competentes possam diligenciar no sentido de que se efectuem testes de verificação.

2.2. *Matérias-primas de origem não biológica*

A descrição deve assumir a forma de monografia e abranger os seguintes pontos:

- a denominação da matéria-prima, em conformidade com o ponto 2 da secção A e eventuais sinónimos comerciais ou científicos,
- a descrição da matéria-prima, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da *Farmacopeia Europeia*,
- a função das matérias-primas,
- métodos de identificação,
- a pureza será descrita em termos do somatório global de impurezas previsíveis, especialmente as que possam ter efeitos nocivos e, se necessário, as que, dada a associação de substâncias a que o pedido se refere, podem afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos. Deve ser apresentada uma breve descrição dos testes efectuados para comprovar a pureza de cada lote de matérias-primas,
- devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias à conservação das matérias-primas, bem como, se necessário, o prazo de validade.

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS À PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES ANIMAIS

O requerente deve comprovar que o medicamento veterinário é fabricado em conformidade com a orientação relativa à minimização do risco de transmissão dos agentes das encefalopatias espongiformes veterinárias através dos medicamentos veterinários e com as suas actualizações, publicadas pela Comissão Europeia no volume 7 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia*.

E. TESTES DE CONTROLO NO DECURSO DA PRODUÇÃO

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização, por força do n.º 3, alíneas i) e j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem incluir informações relativas aos testes de controlo que podem ser efectuados no produto intermédio do processo de fabrico, afim de assegurar a uniformidade do processo de fabrico e do produto acabado.

2. No que respeita às vacinas que envolvam inactivação ou a extracção de toxinas, estes processos devem ser testados imediatamente após a sua execução em todos os ciclos de produção.

F. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas i) e j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado. Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da *Farmacopeia Europeia*, ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um Estado-Membro, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as referidas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade da farmacopeia em questão para a forma farmacêutica em questão. O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efectuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado. Deve indicar-se a frequência dos testes não efectuados em cada lote. Devem referir-se os limites para a aprovação.

1. Características gerais do produto acabado

Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto, mesmo que se tenham efectuado no decurso do processo de fabrico.

Estes testes, caso aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos, químicos e microbiológicos e características físicas, como a densidade, pH, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância adequados.

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

Relativamente a cada teste, devem descrever-se de modo suficientemente pormenorizado as técnicas de análise do produto acabado, por forma a que possam ser prontamente reproduzidas.

O doseamento da actividade biológica das substâncias activas deve efectuar-se quer numa amostra representativa do lote de produção quer num certo número de unidades de dosagem analisadas individualmente.

Se necessário, efectuar-se-á igualmente um teste específico de identificação.

Em determinados casos excepcionais, em que o doseamento de substâncias activas muito numerosas ou presentes em quantidades muito diminutas requeira a investigação complexa e difícil de cada lote de produção, poder-se-á omitir o ensaio de uma ou mais substâncias activas no produto acabado, sob condição expressa de os referidos ensaios se efectuarem em fases intermédias o mais tardias possível do processo de produção. Esta facilidade não se poderá aplicar à caracterização das substâncias em questão. Esta técnica simplificada será complementada por um método de avaliação quantitativa que permita que a autoridade competente verifique que o medicamento imunológico veterinário se encontra em conformidade com a respectiva fórmula após a sua introdução no mercado.

3. Identificação e doseamento de adjuvantes

Caso existam procedimentos de ensaio, dever-se-á verificar no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes.

4. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

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

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

Devem ser obrigatoriamente testados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes; será obrigatório testar o limite máximo de qualquer outro componente do excipiente susceptível de conduzir a reacções adversas.

5. Testes de segurança

Para além dos resultados apresentados em conformidade com a parte 7 do presente anexo, devem ser apresentadas informações sobre os testes de segurança. Estes testes devem constituir preferencialmente estudos de hipersensibilidade executados em pelo menos uma das espécies mais sensíveis em questão e utilizar pelo menos a via de administração recomendada que represente o maior risco.

6. Esterilidade e teste de pureza

Efectuar-se-ão testes adequados para a demonstração da ausência de contaminação por agentes adventícios, consoante a natureza do medicamento imunológico veterinário, o método e as condições de fabrico.

7. Inactivação

Se aplicável, efectuar-se-á um teste de verificação de inactivação no produto presente no contentor final.

8. Humidade residual

Testar-se-á a humidade residual em cada lote de produto liofilizado.

9. Consistência entre os lotes

Por forma a garantir a reprodutibilidade da eficácia do produto nos vários lotes e a demonstrar a conformidade com as especificações, efectuar-se-ão em cada agregado final ou lote de produto acabado testes de potência baseados em métodos *in vitro* ou *in vivo*, que incluam materiais de referência adequados, caso se encontrem disponíveis; em circunstâncias excepcionais, os testes de potência podem efectuar-se numa fase intermédia e o mais tardia possível do processo de produção.

G. TESTES DE ESTABILIDADE

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas f) e i), do artigo 12.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os exames com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade. Estes testes devem ser sempre em tempo real; efectuar-se-ão num número suficiente de lotes produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produto(s) conservado(s) no(s) contentor(es) final (finais); os testes incluirão testes biológicos e físico-químicos.

As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de conservação recomendadas.

No que respeita aos produtos administrados nos alimentos para animais, deve igualmente especificar-se o prazo de validade do produto para as várias fases de mistura, caso esta se efectue em conformidade com as instruções recomendadas.

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da administração, deve especificar-se o prazo de validade proposto para o produto reconstituído tal como recomendado. Devem ser apresentados dados que fundamentem o prazo de validade proposto.

PARTE 7**Testes de segurança****A. INTRODUÇÃO**

1. Os testes de segurança devem pôr em evidência os riscos potenciais do medicamento imunológico veterinário susceptíveis de ocorrer nas condições de utilização propostas para os animais; os riscos devem ser confrontados com as vantagens potenciais do medicamento.

Caso os medicamentos imunológicos veterinários envolvam organismos vivos, especialmente os susceptíveis de serem transmitidos por animais vacinados, dever-se-á avaliar o risco potencial para animais não vacinados potencialmente expostos, quer os da mesma quer os de outras espécies.

2. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e do n.º 1 do artigo 13.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos da secção B seguinte.
3. Os Estados-Membros devem assegurar que os testes laboratoriais se efectuem em conformidade com os princípios de boa prática laboratorial estabelecidos nas Directivas 87/18/CEE e 88/320/CEE.

B. REQUISITOS DE CARÁCTER GERAL

1. Os testes de segurança devem ser efectuados na espécie em questão.
2. A dose a utilizar deve ser a quantidade de produto recomendado com a máxima concentração ou potência prevista no pedido.
3. As amostras utilizadas nos testes de segurança devem ser recolhidas de um ou mais lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado.

C. TESTES LABORATORIAIS**1. Segurança da administração de uma dose**

O medicamento imunológico veterinário deve ser administrado na dose e através de todas as vias de administração recomendadas a animais de todas as espécies e categorias a que se destina, incluindo os com a idade mínima para a administração. Os animais devem ser observados e analisados no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Se adequado, estes estudos devem abranger exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção. Registrar-se-ão dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

Os animais devem ser observados e analisados até que não sejam previsíveis reacções. Em qualquer caso, o período de observação e exame nunca será inferior a 14 dias após a administração.

2. Segurança da administração única de uma hiperdosagem

Será administrada uma hiperdosagem do medicamento imunológico veterinário aos animais das categorias mais sensíveis da espécie em questão, através de cada uma das vias de administração recomendadas. Os animais devem ser observados e examinados no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Poder-se-ão registar dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

Os animais devem ser observados e examinados durante um mínimo de 14 dias após a administração.

3. Segurança da administração repetida de uma dose

A administração repetida de uma dose pode ser necessária para revelar quaisquer reacções adversas induzidas pela referida administração. Estes testes efectuar-se-ão nas categorias mais sensíveis da espécie em questão, através da via de administração recomendada.

Os animais devem ser observados e examinados durante no mínimo 14 dias após a última administração no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Registrar-se-ão dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

4. Exame da função reprodutora

Ponderar-se-á o exame da função reprodutora caso haja dados sugestivos de que os materiais de base de que o produto provém possam constituir um factor de risco potencial. A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada através do recurso à dose e a cada uma das vias de administração recomendadas. Além disso, investigar-se-ão os efeitos nocivos na descendência, bem como os efeitos teratogénicos e abortivos.

Estes estudos poderão ser parte integrante dos estudos de segurança descritos no ponto 1 anterior.

5. Exame de funções imunológicas

Caso o medicamento imunológico veterinário possa afectar a resposta imunológica do animal vacinado ou da sua descendência, dever-se-ão efectuar testes adequados das funções imunológicas.

6. Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas**6.1. Disseminação da estirpe utilizada na vacina**

Deve investigar-se a transmissão dos animais vacinados para os não vacinados da estirpe utilizada na vacina, através do recurso à via de administração recomendada mais susceptível de a ela conduzir. Além disso, pode ser necessário investigar a transmissão para outras espécies potencialmente muito sensíveis à estirpe da vacina viva.

6.2. *Disseminação no animal vacinado*

Deve testar-se a presença do organismo nas fezes, urinas, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras. Além disso, poder-se-ão requerer estudos sobre a disseminação no corpo da estirpe utilizada na vacina, com especial destaque para os locais electivos de replicação do organismo. Dever-se-ão efectuar estes estudos no que respeita às vacinas vivas contra zoonoses bem estabelecidas de animais utilizados na alimentação. Se necessário, poder-se-á proceder à propagação *in vitro* do organismo entre passagens *in vivo*. As passagens efectuar-se-ão através da via de administração que mais provavelmente conduza à reversão da virulência.

6.3. *Reaquisição de virulência nas vacinas atenuadas*

A reaquisição de virulência deve ser investigada em materiais provenientes do nível de passagem menos atenuado entre o material de base e o produto acabado. A primeira vacinação deve envolver a via de administração recomendada que mais provavelmente conduza à reaquisição de virulência. Efectuar-se-ão pelo menos cinco passagens em série em animais das espécies-alvo. Caso tal não seja possível em virtude de o organismo se não replicar de modo adequado, efectuar-se-ão nas espécies-alvo tantas passagens quanto possível. Se necessário, poder-se-á proceder à propagação do organismo *in vitro* entre as passagens *in vivo*. As passagens efectuar-se-ão através da via de administração que mais provavelmente conduza à reaquisição de virulência.

6.4. *Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina*

Poderão ser necessários mais testes, por forma a determinar tão precisamente quanto possível as propriedades biológicas intrínsecas da estirpe utilizada na vacina (por exemplo, neurotropismo).

6.5. *Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes*

Deve ser analisada a probabilidade de recombinação ou rearranjo genómico com as estirpes de campo ou outras.

7. **Estudos de resíduos**

No que respeita aos medicamentos imunológicos veterinários, será geralmente desnecessário proceder a estudos de resíduos. Todavia, caso o fabrico dos medicamentos imunológicos veterinários envolva a utilização de adjuvantes e/ou conservantes, dever-se-á atender à possível persistência de resíduos nos géneros alimentícios. Se necessário, investigar-se-ão os efeitos dos referidos resíduos. Além disso, no que respeita às vacinas vivas contra zoonoses, para além dos estudos constantes do ponto 6.2 anterior, poderá ser necessário proceder à determinação de resíduos no local de injeção.

Deverá ser elaborada uma proposta de período de espera, cuja adequação deve ser exposta com base nos estudos de resíduos eventualmente efectuados.

8. **Interações**

Dever-se-ão especificar quaisquer interações conhecidas com outros produtos.

D. ESTUDOS DE CAMPO

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos laboratoriais devem ser complementados por dados comprovativos provenientes de estudos de campo.

E. ECOTOXICIDADE

O estudo de toxicidade dos medicamentos imunológicos veterinários destina-se a avaliar os potenciais efeitos lesivos para o ambiente resultantes da utilização do produto e a identificar quaisquer medidas preventivas eventualmente necessárias para diminuir os referidos riscos.

A avaliação da ecotoxicidade será compulsiva para todos os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos imunológicos veterinários, excepto os apresentados em conformidade com o n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e com o n.º 1 do artigo 13.º

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases.

A primeira fase de avaliação deve-se efectuar sempre. O investigador avaliará o possível grau de penetração do produto e das suas substâncias activas ou metabolitos relevantes no ambiente, tomando em consideração:

- a espécie a que se destina e o tipo de utilização proposta (por exemplo, medicação em massa e medicação de um só animal),

- o método de administração, nomeadamente o provável grau de penetração directa do medicamento no sistema ambiental,
- a possível excreção do produto e das suas substâncias activas e metabolitos relevantes para o ambiente pelos animais tratados; a sua persistência em tais excreções,
- a eliminação do produto não utilizado ou dos seus resíduos.

Caso as conclusões da primeira fase sugiram a possível penetração do produto no ambiente, o requerente deve passar à segunda fase e avaliar a possível ecotoxicidade do produto. Para este efeito, deverá ponderar o grau e duração da penetração do produto no ambiente e a informação relativa às propriedades físico-químicas, farmacológicas e/ou toxicológicas do composto determinadas aquando da execução dos restantes testes e ensaios requeridos pela presente directiva. Se necessário, efectuar-se-ão investigações adicionais sobre o impacto do produto (solo, água, ar, sistemas aquáticos e organismos não alvo).

As referidas investigações incidirão no medicamento imunológico veterinário e/ou nas substâncias activas e/ou nos metabolitos excretados e efectuar-se-ão em conformidade com os protocolos constantes do anexo V da Directiva 67/548/CEE ou, caso uma determinada finalidade não esteja adequadamente coberta por estes, a investigação processar-se-á conforme outros protocolos internacionalmente reconhecidos. O número e tipos de testes e os critérios para a sua avaliação irão depender dos conhecimentos científicos no momento da apresentação do pedido.

PARTE 8

Ensaio de eficácia

A. INTRODUÇÃO

1. O objectivo dos ensaios descritos na presente parte é demonstrar ou confirmar a eficácia do medicamento imunológico veterinário. Todas as afirmações do requerente respeitantes às propriedades, efeitos e utilização do medicamento devem ser integralmente fundamentadas através dos resultados de ensaios específicos incluídos no pedido de autorização de introdução no mercado.
2. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado por força n.º 3, alínea j), do artigo 12.º e com o n.º 1 do artigo 13.º devem ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.
3. Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio. O bem-estar dos animais submetidos ao ensaio será objecto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio, e durante todo o período de duração do ensaio.

Requerer-se-ão procedimentos escritos sistemáticos e pré-estabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação de ensaios clínicos.

4. Antes do início dos ensaios, deve obter-se e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Este deve ser designadamente informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente, ou à obtenção de géneros alimentícios, dos animais tratados. A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.
5. A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 58.º, 59.º e 60.º aplica-se por analogia à rotulagem de formulações utilizadas em ensaios clínicos veterinários. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.

B. REQUISITOS DE CARÁCTER GERAL

1. A escolha das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epizootológicos.
2. Os ensaios de eficácia efectuados em laboratório devem ser ensaios controlados que envolvam animais de controlo não tratados.

Em geral, estes ensaios devem ser confirmados por ensaios de campo que envolvam animais de controlo não tratados.

Todos os ensaios devem ser descritos de modo suficientemente pormenorizado para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efectuados a pedido das autoridades competentes. O investigador deve demonstrar a validade de todas as técnicas utilizadas. Todos os resultados devem ser apresentados o mais pormenorizadamente possível.

Devem ser especificados todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

3. Deve demonstrar-se a eficácia do medicamento imunológico veterinário em cada categoria de cada espécie a que a vacinação se destine no que respeita a cada via de administração recomendada com a posologia proposta. Dever-se-á avaliar adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente ou através da mãe na eficácia da vacina. Quaisquer afirmações relativas ao início e duração da protecção devem ser apoiadas por dados gerados em ensaios.
4. Deve demonstrar-se a eficácia de todos os componentes de medicamentos imunológicos veterinários multivalentes ou combinados. Caso se recomende a administração combinada ou simultânea do medicamento com outro medicamento veterinário, deve demonstrar-se a compatibilidade entre ambos.
5. Sempre que um produto se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, dever-se-á comprovar o efeito de iniciação ou potenciação ou o contributo do produto para a eficácia do esquema global.
6. A dose a utilizar será a quantidade de produto recomendada para utilização com a titulação ou potência mínima a que o pedido se refere.
7. As amostras utilizadas nos ensaios de eficácia provirão de um ou mais lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado.
8. No que respeita aos medicamentos imunológicos veterinários utilizados para fins diagnósticos, o requerente deve especificar o modo como são interpretadas as reacções ao produto.

C. ENSAIOS LABORATORIAIS

1. Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um teste de provocação em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento imunológico veterinário ao animal a que se destina; as condições em que o teste de provocação decorrerá devem ser tanto quanto possível idênticas às condições naturais de infecção, por exemplo no que respeita à quantidade de organismos utilizados e à via de administração utilizada no teste.
2. Se possível, deve especificar-se e documentar o mecanismo imunológico (celular/humoral, classes locais/gerais de imunoglobulinas) desencadeado pela administração do medicamento imunológico veterinário aos animais a que se destina através da via de administração recomendada.

D. ENSAIOS DE CAMPO

1. Salvo justificação em contrário, os ensaios laboratoriais devem ser complementados por dados provenientes de ensaios de campo.
2. Caso os ensaios laboratoriais não comprovem eficácia, poder-se-ão eventualmente considerar aceitáveis apenas resultados de campo.

PARTE 9

Elementos e documentos relativos aos testes de segurança e aos ensaios de eficácia dos medicamentos imunológicos veterinários

A. INTRODUÇÃO

Como em qualquer trabalho científico, o processo respeitante aos estudos de segurança e eficácia deve conter uma introdução que defina o assunto e especifique os testes efectuados nos termos do disposto nas partes 7 e 8, bem como um resumo e referências bibliográficas. Deve ser indicada e analisada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados nas partes 7 e 8.

B. ESTUDOS LABORATORIAIS

Para cada estudo, devem especificar-se as informações que se seguem:

- 1) Resumo;
- 2) Denominação do organismo que efectuou os estudos;

- 3) Protocolo experimental pormenorizado, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações, como a espécie, castas ou as variedades de animais, categorias de animais, sua identificação e número, condições em que foram instalados e alimentados (referindo designadamente a ausência de quaisquer patogéneos e/ou anticorpos específicos e a natureza e quantidade dos aditivos eventualmente presentes na sua alimentação), a dose, via, posologia e datas de administração, bem como a descrição dos métodos estatísticos utilizados;
- 4) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
- 5) Todas as observações e resultados gerais e individuais obtidos (bem como médias e desvios-padrão), favoráveis ou desfavoráveis. Os dados devem ser apresentados com o pormenor suficiente para que possam ser criticamente avaliados independentemente da interpretação dada pelo autor. Os dados brutos devem ser apresentados em quadros. A título explicativo ou ilustrativo, os resultados podem ser acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias, etc.;
- 6) Natureza, frequência e duração das reacções adversas observadas;
- 7) Número de animais retirados dos estudos e respectivos motivos;
- 8) Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de testes, de variância dos dados;
- 9) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
- 10) Todas as informações relativas aos medicamentos (para além do medicamento estudado) cuja administração foi necessária no decurso do estudo;
- 11) Análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento.

C. ESTUDOS DE CAMPO

As informações sobre os estudos de campo devem ser suficientemente pormenorizadas, para que permitam um julgamento objectivo. Devem abranger os seguintes pontos:

- 1) Resumo;
- 2) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- 3) Local e data de administração, nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);
- 4) Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações, como a via e o calendário da administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efectuadas nos animais após a administração;
- 5) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram submetidos a tratamento;
- 6) Identificação dos animais tratados e de controlo (colectiva ou individual, conforme adequado), como as espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- 7) Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;
- 8) Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvios-padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem apresentar-se os dados individuais;
- 9) Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos testes objectivos de actividade necessários para a avaliação do medicamento; devem ser justificadas as técnicas utilizadas e a significância de eventuais variações nos resultados;
- 10) Efeitos no rendimento dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora);
- 11) Número de animais retirados prematuramente dos estudos e sua fundamentação;
- 12) Natureza, frequência e duração das reacções adversas observadas;
- 13) Ocorrência e evolução de eventuais doenças intercorrentes;

- 14) Informações integrais sobre os medicamentos (excepto o objecto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interacções observadas;
- 15) Discussão objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

D. CONCLUSÕES DE CARÁCTER GERAL

Deverão ser apontadas as conclusões de carácter geral sobre todos os resultados dos testes e ensaios efectuados em conformidade com as partes 7 e 8. Devem incluir uma discussão objectiva sobre todos os resultados obtidos e conduzir a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento imunológico veterinário em questão.

E. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas citadas no resumo referido na secção A devem ser pormenorizadamente indicadas.

ANEXO II

PARTE A

**Directivas revogadas e suas sucessivas alterações
(referidas no artigo 96.º)**

Directiva 81/851/CEE do Conselho (JO L 317 de 6.11.1981, p. 1)
 Directiva 90/676/CEE do Conselho (JO L 373 de 31.12.1990, p. 15)
 Directiva 90/677/CEE do Conselho (JO L 373 de 31.12.1990, p. 26)
 Directiva 92/74/CEE do Conselho (JO L 297 de 13.10.1992, p. 12)
 Directiva 93/40/CEE do Conselho (JO L 214 de 24.8.1993, p. 31)
 Directiva 2000/37/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 25)

Directiva 81/852/CEE do Conselho (JO L 317 de 6.11.1981, p. 16)
 Directiva 87/20/CEE do Conselho (JO L 15 de 17.1.1987, p. 34)
 Directiva 92/18/CEE do Conselho (JO L 97 de 10.4.1992, p. 1)
 Directiva 93/40/CEE do Conselho
 Directiva 1999/104/CE da Comissão (JO L 3 de 6.1.2000, p. 18)

PARTE B

**Lista dos prazos de transposição para o direito nacional
(referidos no artigo 96.º)**

Directiva	Data-limite de transposição
Directiva 81/851/CEE	9 de Outubro de 1983
Directiva 81/852/CEE	9 de Outubro de 1983
Directiva 87/20/CEE	1 de Julho de 1987
Directiva 90/676/CEE	1 de Janeiro de 1992
Directiva 90/677/CEE	20 de Março de 1993
Directiva 92/18/CEE	1 de Abril de 1993
Directiva 92/74/CEE	31 de Dezembro de 1993
Directiva 93/40/CEE	1 de Janeiro de 1995
	1 de Janeiro de 1998 (Artigo 1.º, n.º 7)
Directiva 1999/104/CE	1 de Janeiro de 2000
Directiva 2000/37/CE	5 de Dezembro de 2001

ANEXO III

QUADRO DE CORRESPONDÊNCIA

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 1.º, pontos 1 e 2	Artigo 1.º, pontos 1 e 2	Artigo 1.º, n.º 1			
Artigo 1.º, ponto 3		Artigo 1.º, n.º 2, 2.º travessão			
Artigo 1.º, ponto 4	Artigo 1.º, ponto 3	Artigo 1.º, n.º 1			
Artigo 1.º, pontos 5 e 6		Artigo 1.º, n.º 2, 3.º e 4.º travessões			
Artigo 1.º, ponto 7				Artigo 1.º, n.º 2	
Artigo 1.º, ponto 8					Artigo 1.º
Artigo 1.º, ponto 9		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, ponto 8			
Artigo 1.º, pontos 10 a 16		Artigo 42.ºB, 1.º parágrafo			
Artigo 1.º, ponto 17		Artigo 50.ºA, n.º 1, 2.º parágrafo			
Artigo 1.º, ponto 18		Artigo 16.º, n.º 1			
Artigo 1.º, ponto 19		Artigo 18.º, n.º 1, nota de rodapé			
Artigo 2.º		Artigo 2.º, n.º 1			
Artigo 3.º, ponto 1, 1.º parágrafo		Artigo 2.º, n.º 2, 1.º travessão			
Artigo 3.º, ponto 1, 2.º parágrafo		Artigo 2.º, n.º 3			
Artigo 3.º, ponto 2				Artigo 1.º, n.º 3	
Artigo 3.º, pontos 3 e 4	Artigo 1.º, pontos 4 e 5 e artigo 2.º, n.º 3	Artigo 1.º, n.º 1			
Artigo 3.º, ponto 5		Artigo 2.º, n.º 2, 3.º travessão			
Artigo 3.º, ponto 6		Artigo 1 ponto 4			
Artigo 4.º, n.º 1				Artigo 1.º, n.º 4	
Artigo 4.º, n.º 2		Artigo 3.º			
Artigo 5.º		Artigo 4.º, n.º 1, 1.º parágrafo			

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 6.º		Artigo 4.º, n.º 2, 1.º parágrafo			
Artigo 7.º		Artigo 4.º, n.º 1, 2.º parágrafo			
Artigo 8.º		Artigo 4.º, n.º 1, 3.º parágrafo			
Artigo 9.º		Artigo 4.º, n.º 3, 1.º parágrafo			
Artigo 10.º, n.os 1 e 2, parágrafos 1 e 2		Artigo 4.º, n.º 4, 1.º e 2.º parágrafos			
Artigo 10.º, n.º 2, parágrafo 3					Artigo 2.º, n.º 1, 2.º parágrafo
Artigo 11.º		Artigo 4.º, n.º 4, 3.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 1		Artigo 5.º, 1.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 2		Artigo 5.º, 2.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 3, alíneas a) a i)		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, pontos 1 a 9	Artigo 1.º, 1.º parágrafo		
Artigo 12.º, n.º 3, alínea j)		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, ponto 10, 1.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 3, alíneas k) a n)		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, pontos 11 a 14			
Artigo 13.º, n.º 1		Artigo 5, 3.º parágrafo, ponto 10, 2.º parágrafo			
Artigo 13.º, n.º 2			Artigo 1.º, 2.º parágrafo		
Artigo 14.º		Artigo 5.ºA			
Artigo 15.º, n.º 1		Artigo 6.º			
Artigo 15.º, n.os 2 e 3		Artigo 7.º			
Artigo 16.º					Artigo 6.º
Artigo 17.º, n.º 1					Artigo 7.º, n.º 1
Artigo 17.º, n.º 2					Artigo 7.º, n.º 3
Artigo 17.º, n.º 3					Artigo 4.º, 2.º parágrafo
Artigo 18.º					Artigo 8.º
Artigo 19.º					Artigo 9.º
Artigo 20.º, primeiro parágrafo					Artigo 2.º, n.º 3

Artigo 20.º, segundo parágrafo					Artigo 9.º
Artigo 21.º		Artigo 8.º			
Artigo 22.º		Artigo 8.ºA			
Artigo 23.º		Artigo 9.º			
Artigo 24.º		Artigo 10.º			
Artigo 25.º		Artigo 5.ºB			
Artigo 26.º, n.ºs 1 e 2		Artigo 12.º			
Artigo 26.º, n.º 3		Artigo 15.º, n.º 2			
Artigo 27.º, n.º 1		Artigo 14.º, n.º 1, 1.º parágrafo			
Artigo 27.º, n.º 2		Artigo 14.º, n.º 1, 2.º parágrafo			
Artigo 27.º, n.º 3		Artigo 14.º, n.º 2			
Artigo 27.º, n.ºs 4 e 5		Artigo 14.º, n.ºs 3 e 4			
Artigo 28.º		Artigo 15.º, n.º 1			
Artigo 29.º		Artigo 13.º			
Artigo 30.º		Artigo 11.º			
Artigo 31.º, n.º 1		Artigo 16.º, n.º 1	Artigo 2.º		
Artigo 31.º, n.º 2		Artigo 16.º, n.º 2			
Artigo 31.º, n.º 3		Artigo 16.º, n.º 3			
Artigo 32.º, n.º 1		Artigo 17.º, n.º 3			
Artigo 32.º, n.º 2		Artigo 17.º, n.º 1			
Artigo 32.º, n.º 3		Artigo 17.º, n.º 2			
Artigo 32.º, n.º 4		Artigo 17.º, n.º 4			
Artigo 33.º		Artigo 18.º			
Artigo 34.º		Artigo 19.º			
Artigo 35.º		Artigo 20.º			
Artigo 36.º		Artigo 21.º			
Artigo 37.º		Artigo 22.º, n.º 1			

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 38.º		Artigo 22.º, n.ºs 2, 3 e 4			
Artigo 39.º		Artigo 23.º			
Artigo 40.º		Artigo 23.ºA			
Artigo 41.º		Artigo 23.ºB			
Artigo 42.º		Artigo 23.ºC			
Artigo 43.º		Artigo 22.º, n.º 5			
Artigo 44.º		Artigo 24.º			
Artigo 45.º		Artigo 25.º			
Artigo 46.º		Artigo 26.º			
Artigo 47.º		Artigo 28.º, n.º 1			
Artigo 48.º		Artigo 28.º, n.º 2			
Artigo 49.º		Artigo 28.º, n.º 3			
Artigo 50.º		Artigo 27.º			
Artigo 51.º		Artigo 27.ºA			
Artigo 52.º		Artigo 29.º			
Artigo 53.º		Artigo 31.º			
Artigo 54.º		Artigo 32.º			
Artigo 55.º, n.º 1		Artigo 30.º, n.º 1, 1.º e 2.º parágrafos			
Artigo 55.º, n.º 2		Artigo 30.º, n.º 1, 3.º parágrafo			
Artigo 55.º, n.º 3		Artigo 30.º, n.º 2			
Artigo 56.º		Artigo 33.º			
Artigo 57.º					Artigo 3.º
Artigo 58.º, n.ºs 1 a 3		Artigo 43.º			
Artigo 58.º, n.º 4		Artigo 47.º			
Artigo 59.º, n.º 1		Artigo 44.º			
Artigo 59.º, n.º 2		Artigo 45.º			

Artigo 59.º, n.º 3		Artigo 47.º			
Artigo 60.º		Artigo 46.º			
Artigo 61.º, n.º 1		Artigo 48.º, 1.º parágrafo			
Artigo 61.º, n.º 2		Artigo 48.º, 2.º parágrafo			
Artigo 61.º, n.º 3		Artigo 48.º, 3.º parágrafo			
Artigo 62.º		Artigo 49.º, 1.º parágrafo			
Artigo 63.º		Artigo 50.º			
Artigo 64.º, n.º 1					Artigo 2.º, n.º 2
Artigo 64.º, n.º 2					Artigo 7.º, n.º 2
Artigo 65.º, n.º 1		Artigo 50.ºA, n.º 1, 1.º e 3.º parágrafos			
Artigo 65.º, n.ºs 2, 3 e 4		Artigo 50.ºA, n.ºs 2, 3 e 4			
Artigo 66.º		Artigo 50.ºB			
Artigo 67.º		Artigo 4.º, n.º 3, 3.º parágrafo			
Artigo 68.º		Artigo 1.º, n.º 5			
Artigo 69.º		Artigo 50.ºC			
Artigo 70.º		Artigo 4.º, n.º 5			
Artigo 71.º				Artigo 4.º	
Artigo 72.º		Artigo 42.ºE			
Artigo 73.º		Artigo 42.ºA			
Artigo 74.º		Artigo 42.ºC			
Artigo 75.º		Artigo 42.ºD			
Artigo 76.º		Artigo 42.ºF			
Artigo 77.º, n.º 1		Artigo 42.ºG			
Artigo 77.º, n.º 2		Artigo 42.º B, 2.º parágrafo			
Artigo 78.º		Artigo 42.º H			
Artigo 79.º		Artigo 42.ºI			
Artigo 80.º, n.º 1		Artigo 34.º, 1.º e 2.º parágrafo			

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 80.º, n.º 2				Artigo 3.º, n.º 1	
Artigo 80.º, n.º 3		Artigo 34.º, 3.º parágrafo			
Artigo 81.º, n.º 1		Artigo 35.º			
Artigo 81.º, n.º 2				Artigo 3.º, n.º 2	
Artigo 82.º				Artigo 3.º, n.º 3	
Artigo 83.º		Artigo 36.º			
Artigo 84.º		Artigo 37.º			
Artigo 85.º		Artigo 38.º			
Artigo 86.º					Artigo 4.º, 1.º parágrafo
Artigo 87.º		Artigo 38.ºA			
Artigo 88.º			Artigo 2.ºA		
Artigo 89.º		Artigo 42.ºJ	Artigo 2.ºB		
Artigo 90.º		Artigo 39.º			
Artigo 91.º		Artigo 42.º			
Artigo 92.º					Artigo 5.º
Artigo 93.º		Artigo 24.ºA			
Artigo 94.º		Artigos 40.º, 41.º e 49.º, 2.º parágrafo			
Artigo 95.º		Artigo 4.º, n.º 2, 2.º parágrafo			
Artigo 96.º	—	—	—	—	—
Artigo 97.º	—	—	—	—	—
Artigo 98.º	—	—	—	—	—
Anexo I			Anexo		
Anexo II	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—

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

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

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

Tendo em conta a proposta da Comissão,

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

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

Considerando o seguinte:

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

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ JO C 368 de 20.12.1999, p. 3.

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

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

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

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

⁽⁶⁾ JO L 142 de 25.5.1989, p. 14.

⁽⁷⁾ JO L 142 de 25.5.1989, p. 16.

⁽⁸⁾ JO L 181 de 28.6.1989, p. 44.

⁽⁹⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 1.

⁽¹⁰⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 5.

⁽¹¹⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 8.

⁽¹²⁾ JO L 113 de 30.4.1992, p. 13.

⁽¹³⁾ JO L 297 de 13.10.1992, p. 8.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINIÇÕES

Artigo 1.º

Para efeitos da presente directiva, entende-se por:

- 1) «Especialidade farmacêutica»:

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

- 2) «Medicamento»:

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

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

- 3) «Substância»:

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

— humana, tal como

o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano,

— animal, tal como

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

— vegetal, tal como

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

— química, tal como

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

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

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

17) «Distribuição por grosso de medicamentos»:

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

18) «Dever de serviço público»:

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

19) «Receita médica»:

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

20) «Denominação do medicamento»:

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

21) «Denominação comum»:

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

22) «Dosagem do medicamento»:

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

23) «Acondicionamento primário»:

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

24) «Embalagem externa»:

A embalagem em que o acondicionamento primário é introduzido.

25) «Rotulagem»:

As menções contidas na embalagem externa ou no acondicionamento primário.

26) «Bula»:

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

27) «Agência»:

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

28) «Risco para a saúde pública»:

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

TÍTULO II

ÂMBITO DE APLICAÇÃO

Artigo 2.º

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

Artigo 3.º

A presente directiva não se aplica:

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

Artigo 4.º

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

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

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

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

Artigo 5.º

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

TÍTULO III

INTRODUÇÃO NO MERCADO

CAPÍTULO 1

Autorização de introdução no mercado

Artigo 6.º

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

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

Artigo 7.º

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

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

Artigo 8.º

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

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

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

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

⁽¹⁾ JO L 207 de 30.7.1986, p. 1.

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

Estas informações devem ser actualizadas com regularidade.

Artigo 9.º

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

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

Artigo 10.º

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

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

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

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

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

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

Artigo 11.º

O resumo das características do produto incluirá as seguintes informações:

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

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

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

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

Artigo 12.º

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

CAPÍTULO 2

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos homeopáticos

Artigo 13.º

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

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

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

Artigo 14.º

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

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

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

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

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

Artigo 15.º

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

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

Artigo 16.º

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

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

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

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

CAPÍTULO 3

Processo relativo à autorização de introdução no mercado

Artigo 17.º

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

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

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

Artigo 18.º

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

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

Artigo 19.º

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

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

Artigo 20.º

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

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

Artigo 21.º

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

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

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

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

Artigo 22.º

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

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

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

Artigo 23.º

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

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

Artigo 24.º

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

Artigo 25.º

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

Artigo 26.º

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

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

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

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

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

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

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

3. O Comité aprovará o seu regulamento interno.

Artigo 28.º

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

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

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

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

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

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

Artigo 29.º

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

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

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

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

Artigo 30.º

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

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

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

Artigo 31.º

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

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

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

Artigo 32.º

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 33.º

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

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

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

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

Artigo 34.º

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

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

Essas adaptações consistem no seguinte:

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

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

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

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

Artigo 35.º

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

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

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

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

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

Artigo 36.º

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

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

Artigo 37.º

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

Artigo 38.º

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

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

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

Artigo 39.º

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

TÍTULO IV

FABRICO E IMPORTAÇÃO

Artigo 40.º

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

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

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

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

Artigo 41.º

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

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

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

Artigo 42.º

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

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

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

Artigo 43.º

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

Artigo 44.º

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

Artigo 45.º

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

Artigo 46.º

O titular da autorização de fabrico deve pelo menos:

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

Artigo 47.º

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

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

Artigo 48.º

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

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

Artigo 49.º

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

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

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

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

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

- Física experimental,
- Química geral e inorgânica,

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

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

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

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

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

Artigo 50.º

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

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

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

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

Artigo 51.º

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

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

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

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

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

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

Artigo 52.º

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

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

Artigo 53.º

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

TÍTULO V

ROTULAGEM E BULA

Artigo 54.º

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

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

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

Artigo 55.º

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

Artigo 56.º

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

Artigo 57.º

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

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

Artigo 58.º

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

Artigo 59.º

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

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

b) As indicações terapêuticas;

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

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

Esta enumeração deve:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 60.º

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

Artigo 61.º

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

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

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

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

Artigo 62.º

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

Artigo 63.º

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

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

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

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

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

Artigo 64.º

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

Artigo 65.º

Se necessário, a Comissão publicará directrizes relativas, nomeadamente:

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

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

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

Artigo 66.º

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

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

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

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

Artigo 67.º

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

Artigo 68.º

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

Artigo 69.º

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

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

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

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

TÍTULO VI

CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Artigo 70.º

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

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

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

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

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

Artigo 71.º

1. Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que:

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

ou

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

ou

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

ou

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

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

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

ou

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

ou

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

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

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

ou

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

ou

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

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

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

b) A outras condições de utilização que tenha determinado.

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

Artigo 72.º

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

Artigo 73.º

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

Artigo 74.º

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

Artigo 75.º

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

TÍTULO VII

DISTRIBUIÇÃO POR GROSSO DE MEDICAMENTOS*Artigo 76.º*

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

Artigo 77.º

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

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 78.º

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

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

Artigo 79.º

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

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

Artigo 80.º

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

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

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

Artigo 81.º

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

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

Artigo 82.º

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

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

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

Artigo 83.º

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

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

Artigo 84.º

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

Artigo 85.º

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

TÍTULO VIII

PUBLICIDADE

Artigo 86.º

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

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

⁽¹⁾ JO L 187 de 9.6.1975, p. 23.

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

2. O presente título não abrange:

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

Artigo 87.º

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

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

3. A publicidade dos medicamentos:

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

Artigo 88.º

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 89.º

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

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

b) Incluir, no mínimo:

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

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

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

Artigo 90.º

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

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

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

Artigo 91.º

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

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

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

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

Artigo 92.º

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

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

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

Artigo 93.º

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

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

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

Artigo 94.º

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

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

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

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

Artigo 95.º

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

Artigo 96.º

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

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

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

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

Artigo 97.º

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

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

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

ou

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 98.º

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

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

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

Artigo 99.º

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

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

Artigo 100.º

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

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

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

TÍTULO IX

FARMACOVIGILÂNCIA

Artigo 101.º

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

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

Artigo 102.º

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

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

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

Artigo 103.º

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

A essa pessoa incumbe:

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

Artigo 104.º

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 105.º

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

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

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

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

Artigo 106.º

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

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

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

Artigo 107.º

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

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

Artigo 108.º

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

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

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

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

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

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

Artigo 110.º

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

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

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

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

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

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

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

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

Artigo 112.º

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

Artigo 113.º

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

Artigo 114.º

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

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

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

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

Artigo 115.º

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

Artigo 116.º

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

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

Artigo 117.º

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

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

ou

- b) Houver ausência de efeito terapêutico do medicamento;

ou

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

ou

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

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

Artigo 118.º

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

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

Artigo 119.º

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

TÍTULO XII

COMITÉ PERMANENTE

Artigo 120.º

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

Artigo 121.º

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

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

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

3. O Comité Permanente aprovará o seu regulamento interno.

TÍTULO XIII

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 122.º

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

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

Artigo 123.º

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

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

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

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

Artigo 124.º

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

Artigo 125.º

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

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

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

Artigo 126.º

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

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

Artigo 127.º

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

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

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

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

TÍTULO XIV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 128.º

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

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

Artigo 129.º

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

Artigo 130.º

Os Estados-Membros são destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 6 de Novembro de 2001.

Pelo Parlamento Europeu

A Presidente

N. FONTAINE

Pelo Conselho

O Presidente

D. REYNDEERS

ANEXO I

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

INTRODUÇÃO

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos do artigo 8.º e do n.º 1 do artigo 10.º, devem ser apresentados em quatro partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atendendo às directrizes publicadas pela Comissão no volume 2 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia (Informações aos requerentes de autorizações de comercialização de medicamentos para uso humano nos Estados-Membros da Comunidade Europeia)*.

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

Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos pertinentes respeitantes a qualquer teste ou ensaio fármaco-toxicológico ou clínico do medicamento incompleto ou interrompido. Além disso, por forma a monitorar a avaliação risco/benefício após a concessão da autorização de introdução no mercado, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer alterações dos dados constantes do processo, novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância.

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

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

PARTE 1

RESUMO DO PROCESSO**A. Dados administrativos**

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

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

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

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

B. Resumo das características do produto

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

⁽¹⁾ JO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

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

C. Relatórios dos peritos

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

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

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

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

PARTE 2

TESTES QUÍMICOS, FARMACÊUTICOS E BIOLÓGICOS DE MEDICAMENTOS

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

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

A. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

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

1. Composição qualitativa

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

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

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

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

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

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

3. *Composição quantitativa*

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

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

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

Há que acrescentar a esta informação:

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

4. *Desenvolvimento de medicamentos*

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

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

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

B. Descrição do modo de fabrico

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

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico, por forma a que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas eram susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as garantias da homogeneidade do produto acabado,
- a fórmula real de fabrico e elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipiente serem especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacêutica o torne necessário; deve ser feita menção às substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico. Deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem,
- indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a sua necessidade para o controlo da qualidade do produto acabado,
- estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou tal se afigure crítico para o produto,
- no que respeita aos medicamentos esterilizados, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados.

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

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

C. Controlo das matérias-primas

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

Caso se trate de:

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

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

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

1.1. Matérias-primas constantes das farmacopeias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia

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

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

1.3. Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 2.4. No que respeita aos alergénios, devem descrever-se, de forma mais detalhada possível, as especificações e métodos de controlo dos materiais de origem. A descrição deve incluir informações relativas à colheita, pré-tratamento e conservação.
- 2.5. No que respeita aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, devem descrever-se e documentar-se a origem e os critérios e processos de colheita, transporte e conservação do material de origem.

Devem ser utilizados bancos definidos de material de origem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

F. Testes de controlo do produto acabado

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

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

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

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

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

1.1. Características gerais do produto acabado

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

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

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

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

1.4. Testes de segurança

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

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

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

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

G. Testes de estabilidade

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

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

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

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

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

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

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

PARTE 3

TESTES TOXICOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

I. Introdução

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

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

Os testes toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar:

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

⁽¹⁾ JO L 15 de 17.1.1987, p. 29.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, reconhece-se poder existir toxicidade em relação com a dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de produtos radiofarmacêuticos; no âmbito da terapêutica, trata-se da propriedade pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos produtos radiofarmacêuticos deve, por conseguinte, atender a requisitos relativos aos medicamentos e a questões de dosimetria de radiações. Deve documentar-se a exposição dos órgãos/tecidos às radiações. As estimativas da dose de radiação absorvida devem ser calculadas em conformidade com um sistema definido e internacionalmente reconhecido para uma dada via de administração.
5. Deve investigar-se a toxicologia e a farmacocinética de um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico.
6. Caso seja possível a degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

II. EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

A. Toxicidade

1. Toxicidade por dose única

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Em termos gerais, considera-se desejável a execução de dois testes: um a curto prazo, com uma duração de duas a quatro semanas, e outro a longo prazo. A duração deste último deve depender das condições da sua utilização clínica. Destina-se a determinar experimentalmente o intervalo de dose do produto desprovido de efeitos tóxicos, devendo ter por via de regra uma duração de três a seis meses.

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

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

Devem igualmente justificar-se as doses escolhidas.

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

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

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

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

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

B. **Avaliação da função reprodutora**

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

C. Toxicidade embrionária/fetal e perinatal

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

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

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

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

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

D. Potencial mutagénico

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

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

E. Potencial carcinogénico

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

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

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

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

F. Farmacodinâmica

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

Este estudo deve envolver duas abordagens distintas.

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

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

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

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

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

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

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

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

G. **Farmacocinética**

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

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

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

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

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

H. **Tolerância local**

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

I. **Finalidade terapêutica já explorada**

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

- a) Os factores a que há que atender a fim de estabelecer a «finalidade terapêutica já explorada» dos componentes dos medicamentos são o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada, aspectos quantitativos da utilização da substância, o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada) e a coerência das avaliações científicas. Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer a «finalidade já explorada» de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento da «finalidade terapêutica já explorada» de um componente de um medicamento não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na Comunidade;

- b) A documentação apresentada pelo candidato deve abranger todos os aspectos da avaliação de segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos antes e após a comercialização e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada;
- c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos;
- d) O relatório dos peritos deve explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto a que será concedida uma autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes;
- e) A experiência após o início da comercialização com outros produtos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

PARTE 4

DOCUMENTAÇÃO CLÍNICA

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

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

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

A. Requisitos de carácter geral

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

Os ensaios clínicos devem ser sempre precedidos de testes farmacológicos e toxicológicos adequados efectuados no animal em conformidade com os requisitos da parte 3 do presente anexo. O investigador deve tomar conhecimento das conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos, devendo portanto o requerente colocar à sua disposição pelo menos a brochura do investigador, que inclui toda a informação relevante conhecida antes do início do ensaio clínico e abrange dados químicos, farmacêuticos e biológicos e os dados toxicológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos no animal, bem como os resultados de ensaios clínicos prévios, sendo os dados adequados para que se justifique a natureza, ordem de grandeza e duração da proposta de ensaio; devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais. No que respeita aos materiais de origem humana ou animal, deve recorrer-se a todos os meios disponíveis para assegurar a não transmissão de agentes infecciosos antes do início do ensaio.

B. Execução dos ensaios

1. Boa prática clínica

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

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

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

2. Arquivos

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

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

Deve ser documentada qualquer mudança da propriedade dos dados.

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

C. Apresentação dos resultados

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

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

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

D. **Farmacologia clínica**

1. *Farmacodinâmica*

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

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

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

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

2. *Farmacocinética*

Devem ser descritas as seguintes características farmacocinéticas:

- absorção (velocidade e grau),
- distribuição,
- metabolismo,
- excreção.

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

3. *Interações*

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

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

E. **Biodisponibilidade/bioequivalência**

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

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

F. **Eficácia e segurança clínicas**

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

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

2. O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a utilizar, do número de pacientes e dos motivos para sua inclusão (incluindo cálculos do valor estatístico de ensaio), do grau de significância a utilizar e uma descrição da unidade de calculo estatístico. Devem ser documentadas as medidas adoptadas para evitar o enviesamento. A inclusão de um grande número de pessoas num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a não execução de um ensaio adequadamente controlado.
3. Não podem ser considerados dados válidos afirmações cientificamente não comprovadas de carácter clínico relativas à eficácia e segurança de um medicamento em condições normais de utilização.

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

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

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

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

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

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

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

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

- a) O requerente proceda, no prazo especificado pelas autoridades competentes, a um programa de estudos bem determinado, cujos resultados irão estar na base de uma reavaliação da relação benefício-risco;
- b) O medicamento em questão seja de receita obrigatória e apenas possa ser administrado em certos casos sob controlo médico estrito, possivelmente num hospital ou, no que respeita a um produto radiofarmacêutico, por uma pessoa autorizada;
- c) A bula e quaisquer outras informações médicas chamem a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem ainda inadequadas em certos aspectos específicos.

H. Experiência pós-introdução no mercado

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

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

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

I. Finalidade terapêutica já explorada

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

- a) Os factores a que há que atender a fim de estabelecer a «finalidade terapêutica já explorada» dos componentes dos medicamentos são o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada, aspectos quantitativos da utilização da substância, o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada) e a coerência das avaliações científicas. Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer a «finalidade já explorada» de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento da «finalidade terapêutica já explorada» de um componente de um medicamento não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na Comunidade;
- b) A documentação apresentada pelo candidato deve abranger todos os aspectos da avaliação de eficácia incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos antes e após a comercialização e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada;
- c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos;
- d) O relatório dos peritos deve explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto a que será concedida uma autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes;
- e) A experiência após o início da comercialização com outros produtos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

ANEXO II

PARTE A

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

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

PARTE B

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

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

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

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

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

⁽⁴⁾ Excepto o ponto 6 do artigo 1.º

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

ANEXO III

QUADRO DE CORRESPONDÊNCIA

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

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

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

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

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

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

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