

A Convenção que institui a Organização Mundial da Propriedade Intelectual entrará em vigor para a República das Maldivas em 12 de Maio de 2004.

Direcção-Geral dos Assuntos Multilaterais, 31 de Março de 2004. — O Director de Serviços das Organizações Económicas Internacionais, *João Patrício*.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Decreto-Lei n.º 97/2004

de 23 de Abril

A Directiva n.º 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de Junho, veio introduzir profundas alterações ao anexo I da Directiva n.º 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

O referido anexo I vem estabelecer normas pormenorizadas quanto à instrução dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, conferindo-lhe um formato comum a todo o espaço ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) que integra os países da União Europeia, Estados Unidos da América e Japão. Este formato é agora designado «Documento técnico comum» (DTC).

Dando cumprimento às obrigações comunitárias do Estado Português, o presente diploma procede à transposição da referida directiva.

Porém, atentos os reduzidos prazos por aquela concedidos para o efeito, procede-se apenas às alterações estritamente necessárias ou a pequenas correcções formais do quadro legislativo em vigor consagrado no Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com a redacção dada pelos Decretos-Leis n.ºs 118/92, de 25 de Junho, 249/93, de 9 de Julho, 100/94, de 19 de Abril, 101/94, de 19 de Abril, 209/94, de 6 de Agosto, 272/95, de 23 de Outubro, e 291/98, de 17 de Setembro, Lei n.º 14/2000, de 8 de Agosto, Decreto-Lei n.º 242/2000, de 26 de Setembro, tal como alterado pela Lei n.º 84/2001, de 3 de Agosto, e Decreto-Lei n.º 249/2003, de 11 de Outubro.

Tal não invalida, porém, o propósito assumido pelo Governo de profunda revisão e codificação do regime jurídico dos medicamentos de uso humano, por forma a conferir-lhe lógica sistemática e facilidade de leitura e interpretação por parte do intérprete e principalmente dos operadores do sector. Pelo facto de este processo se encontrar em fase adiantada, optou-se por não se proceder à republicação integral do texto do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

Foi ouvida a Comissão Nacional de Protecção de Dados.

Assim:

Nos termos da alínea *a*) do n.º 1 do artigo 198.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

O presente diploma transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de Junho, e altera o Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

Artigo 2.º

Alterações ao Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro

Os artigos 5.º, 7.º e 8.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, na sua redacção actual, passam a ter a seguinte redacção:

«Artigo 5.º

[...]

- 1 —
 - a)
 - b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro Estado membro da Comunidade Europeia;
 - c)
 - d) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, em termos usuais, com exclusão de fórmulas químicas brutas e, no caso de existir, com a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde;
 - e) Indicação terapêutica;
 - f) Posologia, modo e via de administração e apresentação;
 - g) [*Anterior alínea f).*]
- 2 —
 - a) Projecto de resumo das características do medicamento, nos termos previstos no presente diploma;
 - b) Amostras ou reproduções da embalagem externa e do acondicionamento primário;
 - c) Projecto de folheto informativo;
 - d) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do modo de fabrico e certidão comprovativa da autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;
 - e) Indicação dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
 - f) Resultado dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, toxicológicos, farmacológicos e clínicos;
 - g) Outros elementos e informações exigidos no anexo C ao presente diploma;
 - h) Cópias das autorizações de introdução no mercado do medicamento em questão emitidas por outros Estados, bem como das decisões de recusa das autorizações, e respectiva fundamentação;
 - i) Indicação dos Estados membros da União Europeia em que tenha sido apresentado pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão, incluindo cópias dos resumos de características dos medicamentos e dos folhetos informativos aí propostos ou autorizados.

3 — Os elementos referidos nas alíneas *e*) e *f*) do número anterior devem constar de relatórios porme-

norizados da autoria de peritos devidamente habilitados, elaborados em conformidade com o disposto no anexo C.

4 — (Anterior n.º 3.)

5 — (Anterior n.º 4.)

6 — Os documentos previstos na segunda parte da alínea *h*) do n.º 2 devem ser apresentados em versão oficial, acompanhados de tradução integral em língua portuguesa.

Artigo 7.º

[...]

1 — Sem prejuízo do direito relativo à protecção da propriedade industrial, o requerente fica dispensado de apresentar os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e clínicos se puder demonstrar uma das seguintes condições:

- a) O medicamento é essencialmente similar a outro autorizado em Portugal e o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento original consentiu que se recorra, com vista à apreciação do pedido, à documentação farmacológica, toxicológica e ou clínica constante do processo original;
- b)
- c) O medicamento é essencialmente similar a outro autorizado num dos Estados membros da União Europeia, a seguir designados por Estados membros, há pelo menos seis anos, segundo as disposições comunitárias em vigor e já comercializado em Portugal, ou há pelo menos 10 anos, quando se trate de medicamentos de alta tecnologia/biotecnologia.

2 — O disposto no número anterior não prejudica a obrigação de apresentação dos resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e ou clínicos adequados, se o medicamento objecto do pedido de autorização de introdução no mercado:

- a) Se destinar a um uso terapêutico diferente;
- b) Dever ser administrado por uma via diferente ou em dose diferente da dos outros medicamentos comercializados.

3 — Se se tratar de um medicamento novo que contenha substâncias activas conhecidas mas ainda não associadas 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.

Artigo 8.º

[...]

1 —

2 —

3 — A decisão excepcional a que se referem os números anteriores é precedida de audição do requerente, só pode ser tomada por razões objectivas e verificáveis e deve fundamentar-se num dos motivos contemplados na parte II, 6, do anexo C.»

Artigo 3.º

Aditamento ao Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro

É aditado ao Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, um artigo 5.º-A, com a seguinte redacção:

«Artigo 5.º-A

Resumo das características do medicamento

1 — Para além de outras exigidas por lei ou por portaria publicada ao abrigo do n.º 3 do artigo 4.º-A, o resumo das características do medicamento deve incluir as seguintes informações:

- a) Denominação do medicamento;
- b) Composição qualitativa e quantitativa;
- c) Forma farmacêutica;
- d) Informações clínicas:
 - i) Indicações terapêuticas;
 - ii) Posologia e modo de administração;
 - iii) Contra-indicações;
 - iv) Advertências e precauções especiais de utilização;
 - v) Interações medicamentosas e outras formas de interacção;
 - vi) Gravidez e aleitamento;
 - vii) Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas;
 - viii) Efeitos indesejáveis;
 - ix) Sobredosagem;
- e) Propriedades farmacológicas:
 - i) Propriedades farmacodinâmicas;
 - ii) Propriedades farmacocinéticas;
 - iii) Dados de segurança pré-clínica;
- f) Informações farmacêuticas:
 - i) Lista de excipientes;
 - ii) Incompatibilidades;
 - iii) Prazo de validade;
 - iv) Precauções especiais de conservação;
 - v) Natureza e conteúdo do recipiente;
 - vi) Instruções de utilização e manipulação;
- g) Titular da autorização de introdução no mercado;
- h) Número ou números da autorização de introdução no mercado;
- i) Data da primeira autorização ou renovação da autorização de introdução no mercado;
- j) Data da revisão do texto.

2 — O resumo das características do medicamento é aprovado pelo INFARMED e notificado ao requerente, nos termos previstos no n.º 2 do artigo 10.º

3 — O resumo das características do medicamento deve ser sempre mantido actualizado, em conformidade com a lei.»

Artigo 4.º

Remissões e referências legais

1 — Todas as remissões feitas no Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, nomeadamente nos artigos 27.º e 34.º, para o n.º 9 do artigo 5.º do mesmo

diploma, devem considerar-se feitas para o artigo 5.º-A, aditado pelo presente diploma.

2 — As referências feitas nos artigos 6.º, 15.º, 17.º, 40.º, 54.º, 91.º e 93.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, na sua actual redacção, à Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) devem considerar-se feitas ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED).

3 — As referências feitas nos artigos 61.º e 62.º à Direcção-Geral de Concorrência e Preços devem considerar-se feitas à Direcção-Geral da Empresa.

4 — É aprovado o anexo C ao Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, que dele passa a fazer parte integrante e que consta do anexo ao presente diploma.

Artigo 5.º

Directrizes e instruções

1 — Compete ao conselho de administração do INFARMED aprovar as directrizes e instruções que se revelem necessárias à boa execução do presente diploma e à adequada instrução dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, bem como as respectivas alterações e renovações, tendo em vista a adopção das directrizes aprovadas a nível da Comissão Europeia e da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

2 — O conteúdo dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos, bem como as respectivas alterações e renovações, além de observarem o disposto na legislação em vigor, devem ainda conformar-se com as directrizes e instruções em vigor, designadamente em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, aprovadas nos termos do n.º 1 ou pelos órgãos e entidades competentes da União Europeia.

Artigo 6.º

Norma revogatória

É revogada a Portaria n.º 161/96, de 16 de Maio.

Artigo 7.º

Entrada em vigor

O presente diploma entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação e é aplicável aos pedidos apresentados no INFARMED a partir de 1 de Julho de 2003.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 18 de Fevereiro de 2004. — *José Manuel Durão Barroso* — *Maria Teresa Pinto Basto Gouveia* — *Maria Celeste Ferreira Lopes Cardona* — *Carlos Manuel Tavares da Silva* — *Luís Filipe Pereira*.

Promulgado em 5 de Abril de 2004.

Publique-se.

O Presidente da República, JORGE SAMPAIO.

Referendado em 7 de Abril de 2004.

O Primeiro-Ministro, *José Manuel Durão Barroso*.

ANEXO

Anexo C ao Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro

Normas e protocolos analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos

Introdução e princípios gerais

1 — Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos dos artigos 5.º e 7.º do presente diploma, devem ser apresentados em três partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo, e atender às directrizes e instruções aprovadas pelo INFARMED e às directrizes publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Medicamentos na Comunidade Europeia*, vol. 2-B, «Informações aos requerentes, medicamentos para uso humano», apresentação e conteúdo do *dossier*, Documento Técnico Comum (DTC).

2 — Os referidos elementos e documentos devem ser apresentados em cinco módulos: o módulo n.º 1 fornece dados administrativos específicos, o módulo n.º 2 fornece resumos de qualidade, não clínicos e clínicos, o módulo n.º 3 presta informações químicas, farmacêuticas e biológicas, o módulo n.º 4 apresenta relatórios não clínicos e o módulo n.º 5 apresenta relatórios de estudos clínicos. Esta apresentação implementa um formato comum para todas as regiões ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) (União Europeia, Estados Unidos da América e Japão). Estes cinco módulos devem ser apresentados em conformidade estrita com o formato, conteúdo e sistema de numeração delineados em pormenor no vol. 2-B das informações aos requerentes acima referido.

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

4 — Ao constituírem o *dossier* de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender às directrizes e instruções aprovadas pelo INFARMED e às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano, adoptadas pelo Comité das Especialidades Farmacêuticas (CEF) e publicadas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, instituída pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma agência europeia de avaliação dos medicamentos (de ora em diante designada «Agência Europeia») e as outras normas farmacêuticas comunitárias — publicadas pela Comissão nos vários volumes das *Regras Que Regem os Medicamentos na União Europeia* — ou nacionais.

5 — No que respeita aos aspectos relacionados com a qualidade (química, farmacêutica e biológica) incluídos no *dossier*, são aplicáveis todas as monografias,

incluindo monografias e capítulos gerais da farmacopeia portuguesa e da europeia.

6 — O processo de fabrico deve respeitar os requisitos da Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro, que estabelece os princípios e guia das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e os princípios e guia das boas práticas de fabrico publicadas pela Comissão no volume 4 das *Regras Que Regem os Medicamentos na União Europeia*.

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

8 — Todos os ensaios clínicos efectuados no território nacional devem respeitar os requisitos da lei. Para que sejam tidos em consideração durante a avaliação de um pedido, os ensaios clínicos efectuados fora da União Europeia e respeitantes a medicamentos destinados a serem utilizados na União Europeia serão concebidos, implementados e notificados, no que respeita à boa prática clínica e aos princípios éticos, com base em princípios equivalentes aos dispostos na Directiva n.º 2001/20/CE. Devem ser realizados em conformidade com os princípios éticos reflectidos, por exemplo, na Declaração de Helsínquia.

9 — Os estudos não clínicos (farmacotoxicológicos) devem ser realizados em conformidade com as disposições relacionadas com as boas práticas de laboratório estabelecidas no Decreto-Lei n.º 99/2000, de 30 de Maio, respeitante à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação aos ensaios sobre as substâncias químicas, e no Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de Maio, relativo à inspecção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL).

10 — Os ensaios realizados com animais devem decorrer em conformidade com o disposto na legislação nacional e comunitária aplicável e respeitante à protecção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos.

11 — De forma a controlar a avaliação benefício/risco, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância. Assim que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, qualquer alteração dos dados do *dossier* deve ser apresentada às autoridades competentes, de acordo com os requisitos dos Regulamentos (CE) n.ºs 1084/2003 e 1085/2003, da Comissão, ou, se relevante, em conformidade com as disposições nacionais, bem como com os requisitos do volume 9 da publicação da Comissão *Regras Que Regem os Medicamentos na União Europeia*.

O presente anexo está dividido em quatro partes distintas:

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

A parte II prevê uma derrogação para «pedidos específicos», ou seja, medicamentos de uso terapêutico bem determinado, medicamentos essen-

cialmente similares, associações fixas, medicamentos biológicos similares, pedidos em circunstâncias excepcionais e pedidos mistos (pedidos em parte bibliográficos e em parte baseados em estudos próprios);

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

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

PARTE I

Requisitos normalizados para os *dossiers* de autorização de introdução no mercado

1 — Módulo n.º 1 — Informações administrativas

1.1 — Índice. — Deve ser apresentado um índice exaustivo dos módulos n.ºs 1 a 5 do *dossier* de autorização de introdução no mercado.

1.2 — Formulário do pedido. — O medicamento objecto de pedido deve ser identificado através do respectivo nome e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da forma farmacêutica, do modo de administração, da dosagem e da apresentação final, incluindo a embalagem.

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

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

Anexadas às informações administrativas, devem ser entregues cópias da autorização de fabrico, tal como disposto no artigo 54.º do presente diploma, juntamente com a lista de países em que a autorização foi concedida, cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o disposto no artigo 5.º-A do presente diploma, na forma em que foram aprovados pelos Estados membros e a lista dos países em que foi apresentado o pedido.

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

1.3 — Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo:

1.3.1 — Resumo das características do medicamento. — O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o disposto no artigo 5.º-A do presente diploma.

1.3.2 — Rotulagem e folheto informativo. — Será fornecida uma proposta para o texto da rotulagem do acon-

dicionamento primário ou da embalagem exterior, bem como do folheto informativo. Estes textos serão redigidos de acordo com todos os pontos obrigatórios por lei para a rotulagem dos medicamentos para uso humano (artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 101/94, de 19 de Abril) e para o folheto informativo (artigo 7.º do mesmo diploma legal).

1.3.3 — Projectos de embalagem e amostras. — O requerente deve fornecer amostras e ou projectos do acondicionamento primário e da embalagem exterior, dos rótulos e do folheto informativo do medicamento em questão.

1.3.4 — Resumos das características do medicamento já aprovado. — Às informações administrativas do formulário do pedido devem ser anexadas cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o disposto no artigo 5.º-A e no n.º 2 do artigo 10.º, ambos do presente diploma, bem assim como no artigo 21.º da Directiva n.º 2001/83/CE, na forma em que foram aprovados, quando aplicável, bem como uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

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

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

De acordo com as respectivas qualificações, os peritos devem:

- Proceder aos trabalhos próprios da sua disciplina (análise, farmacologia e ciências experimentais análogas, clínica) e descrever objectivamente os resultados obtidos (quantitativos e qualitativos);
- Descrever as verificações realizadas, nomeadamente informando o que se mostrar necessário do ponto de vista do analista (se o medicamento está de acordo com a composição declarada, concretizando integralmente os métodos de controlo utilizados pelo fabricante), do farmacologista ou especialista com competência experimental análoga (toxicidade e propriedades farmacológicas verificadas) ou do clínico (nível de tolerância do medicamento, posologia aconselhada, correspondência entre informações do requerente e os efeitos nas pessoas, contra-indicações e reacções adversas);
- Justificar o eventual recurso à bibliografia científica detalhada.

1.5 — Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos. — Os requisitos específicos para os diferentes tipos de pedidos são tratados na parte II do presente anexo.

1.6 — Avaliação do risco ambiental. — Quando aplicável, os pedidos de autorização de introdução no mercado devem incluir uma apreciação global da avaliação do risco com a indicação dos riscos possíveis para o ambiente causados pela utilização e ou eliminação do medicamento e propor disposições de rotulagem adequadas. Deve ser abordado o risco ambiental associado à libertação de medicamentos contendo ou que consistam em OGM (organismos geneticamente modificados), na acepção do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril, que transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2001/18/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de Março, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Directiva n.º 90/220/CEE, do Conselho.

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

A informação deve ser apresentada de acordo com as disposições do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril, tendo em conta os documentos de orientação publicados, pela Comissão, no que respeita à aplicação da referida directiva, ou pelo Governo.

A informação será constituída por:

Uma introdução;

Uma cópia de quaisquer consentimentos escritos para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para efeitos de investigação e de desenvolvimento, em conformidade com o capítulo II do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril;

A informação solicitada nos anexos II a IV do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril, incluindo os métodos de detecção e de identificação, bem como o código único dos OGM e qualquer informação adicional sobre os OGM ou o medicamento em causa para avaliar o risco ambiental;

Um relatório sobre a avaliação do risco ambiental (ARA) preparado com base na informação especificada nos anexos III e IV do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril, e em conformidade com o anexo II do mesmo diploma;

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

Medidas adequadas para informação ao público.

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

2 — Módulo n.º 2 — Resumos

Este módulo visa resumir os dados químicos, farmacêuticos e biológicos, os dados não clínicos e os dados clínicos apresentados nos módulos n.ºs 3, 4 e 5 do *dossier*

de autorização de introdução no mercado e fornecer os relatórios ou as sínteses descritos no artigo 5.º do presente diploma.

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

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

2.1 — Índice geral. — O módulo n.º 2 deve conter um índice da documentação científica apresentada nos módulos n.ºs 2 a 5.

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

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

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

2.4 — Síntese não clínica. — Será necessária uma apreciação integrada e crítica da avaliação não clínica do medicamento em animais/*in vitro*. Incluir-se-á a argumentação e a justificação da estratégia de ensaio e de qualquer desvio às normas orientadoras correspondentes.

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

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

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

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

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

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

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

2.6 — Resumo não clínico. — Os resultados dos estudos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos efectuados em animais/*in vitro* serão facultados em resumos factuais descritivos e em tabelas que serão apresentados pela seguinte ordem:

Introdução;
Resumo descritivo farmacológico;
Resumo farmacológico em forma tabelar;
Resumo descritivo farmacocinético;
Resumo farmacocinético em forma tabelar;
Resumo descritivo toxicológico;
Resumo toxicológico em forma tabelar.

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

As informações clínicas resumidas serão apresentadas pela seguinte ordem:

Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos associados;
Resumo dos estudos farmacológicos clínicos;
Resumo da eficácia clínica;
Resumo da segurança clínica;
Sinopses de estudos individuais.

3 — Módulo n.º 3 — Informações química, farmacêutica e biológica relativas aos medicamentos que contêm substâncias activas químicas e ou biológicas.

3.1 — Formato e apresentação. — O esboço geral do módulo n.º 3 é o seguinte:

Índice;
Conjunto dos dados;
Substância activa:

Informações gerais:

Nomenclatura;
Estrutura;
Propriedades gerais;

Fabrico:

Fabricante(s);
Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo;
Controlo das matérias-primas;
Controlos das fases críticas e das fases intermédias;
Validação e ou avaliação do processo;
Desenvolvimento do processo de fabrico;

<p>Caracterização:</p> <p>Elucidação da estrutura e outras características; Impurezas;</p> <p>Controlo da substância activa:</p> <p>Especificação; Procedimentos analíticos; Validação dos procedimentos analíticos; Boletins de análise; Justificação da especificação;</p> <p>Substâncias ou preparações de referência; Sistema de fecho do recipiente; Estabilidade:</p> <p>Resumo e conclusões quanto à estabilidade; Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade; Dados de estabilidade;</p> <p>Produto acabado: Descrição e composição do medicamento; Desenvolvimento farmacêutico:</p> <p>Componentes do medicamento:</p> <p>Substância activa; Excipientes;</p> <p>Medicamento; Desenvolvimento da formulação:</p> <p>Sobrecarga no fabrico; Propriedades físico-químicas e biológicas; Desenvolvimento do processo de fabrico; Sistema de fecho do recipiente; Propriedades microbiológicas; Compatibilidade;</p> <p>Fabrico:</p> <p>Fabricante(s); Fórmula de fabrico; Descrição do processo de fabrico e dos controlos em processo; Controlos das fases críticas e das fases intermédias; Avaliação e ou validação do processo;</p> <p>Controlo dos excipientes:</p> <p>Especificações; Procedimentos analíticos; Validação dos procedimentos analíticos; Justificação das especificações; Excipientes de origem humana ou animal; Excipientes novos;</p> <p>Controlo do produto acabado:</p> <p>Especificação(ões); Procedimentos analíticos; Validação dos procedimentos analíticos; Boletins de análise; Perfil de impurezas; Justificação da(s) especificação(ões);</p> <p>Substâncias ou preparações de referência; Sistema de fecho do recipiente;</p>	<p>Estabilidade:</p> <p>Resumo e conclusão quanto à estabilidade; Protocolo de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade; Dados de estabilidade;</p> <p>Apêndices:</p> <p>Instalações e equipamento (apenas medicamentos biológicos); Avaliação da segurança dos agentes adventícios; Excipientes;</p> <p>Informações adicionais para a União Europeia:</p> <p>Esquema do processo de validação do medicamento; Dispositivo médico; Certificado(s) de conformidade; Medicamentos que contêm ou utilizam no respectivo processo de fabrico substâncias de origem animal e ou humana (procedimento EET);</p> <p>Referências bibliográficas.</p> <p>3.2 — Conteúdo: princípios e requisitos básicos:</p> <p>1) Os dados químicos, farmacêuticos e biológicos a apresentar relativamente à(s) substância(s) activa(s) e ao produto acabado devem incluir toda a informação relevante sobre o desenvolvimento, o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, as operações e os requisitos de controlo da qualidade, a estabilidade, bem como a descrição da composição e da apresentação do produto acabado.</p> <p>2) Devem ser apresentados dois conjuntos principais de informações relacionados com a(s) substância(s) activa(s) e com o produto acabado, respectivamente.</p> <p>3) Este módulo deve fornecer, além disso, informações detalhadas sobre as substâncias de base, as matérias-primas utilizadas durante as operações de fabrico da(s) substância(s) activa(s) e sobre os excipientes incorporados na formulação do produto acabado.</p> <p>4) Todos os procedimentos e métodos utilizados para o fabrico e controlo da substância activa e do produto acabado devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efectuados a pedido da autoridade competente. Todos os procedimentos analíticos devem corresponder ao estado actual do progresso científico e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da farmacopeia europeia, a referida descrição será substituída pela correspondente referência detalhada à(s) monografia(s) e ao(s) capítulo(s) geral(ais).</p> <p>5) As monografias da farmacopeia europeia são aplicáveis a todas as substâncias, preparações e formas farmacêuticas que dela constem. No que se refere a outras substâncias, é exigida a observância da farmacopeia portuguesa.</p> <p>No entanto, quando uma substância constante da farmacopeia europeia ou da farmacopeia portuguesa tiver sido preparada através de um método passível de deixar impurezas não controladas pela monografia da farmacopeia, estas impurezas e os respectivos limites máximos de tolerância devem ser declarados e o procedimento</p>
--	---

de análise adequado deve ser descrito. No caso de uma especificação incluída numa monografia da farmacopeia europeia ou da farmacopeia portuguesa ser insuficiente para assegurar a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopeia os pormenores sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

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

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

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

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

- i) A descrição pormenorizada do processo de fabrico;
- ii) O controlo da qualidade durante o fabrico; e
- iii) A validação do processo;

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

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

9) Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais (subs-

tâncias de origem ruminante): em cada fase do processo de fabrico, o requerente deve demonstrar a conformidade das substâncias utilizadas com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiformes Animais através dos Medicamentos e suas actualizações, publicadas pela Comissão no *Jornal Oficial da União Europeia*.

A demonstração da conformidade com a referida Norma Orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente da farmacopeia europeia concedida pela Direcção Europeia de Qualidade dos Medicamentos quer fornecendo dados científicos que consubstanciem esta conformidade.

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

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

12) Quando aplicável e se necessário, será fornecida a marcação CE requerida pela legislação comunitária em matéria de dispositivos médicos.

Será dada especial atenção aos seguintes elementos:

3.2.1 — Substância(s) activa(s):

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

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

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

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

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

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

Um medicamento biológico é um medicamento cuja substância activa é uma substância biológica. Entende-se por substância biológica uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combina-

ção de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respectivo controlo. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, tal como definidos, respectivamente, no artigo 24.º e no n.º 1 do artigo 36.º, ambos do presente diploma, os medicamentos abrangidos pela parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 e os medicamentos de terapia avançada definidos na parte IV do presente anexo.

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

3.2.1.2 — Processo de fabrico da(s) substância(s) activa(s):

- a) A descrição do processo de fabrico da substância activa representa o compromisso do requerente em fabricar a substância activa. Para descrever adequadamente o processo de fabrico e os controlos do processo, deve ser fornecida informação adequada em conformidade com o estabelecido nas normas orientadoras publicadas pela Agência Europeia;
- b) Devem ser indicadas todas as substâncias necessárias para fabricar a(s) substância(s) activa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada substância. Deve ser fornecida informação sobre a qualidade e o controlo dessas substâncias, bem como informações demonstrando que as substâncias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

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

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

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

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

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

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

Os inóculos primários, os bancos de células, a mistura de fracções de soro ou plasma e outras substâncias de origem biológica, bem como,

sempre que possível, os materiais de que derivam, devem ser analisados por forma a comprovar a ausência de agentes adventícios.

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

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

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

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

- d) Os ensaios e os critérios de aceitabilidade aplicados em todas as fases críticas, a informação sobre a qualidade e o controlo das fases intermédias e os estudos de validação e ou avaliação do processo devem ser fornecidos conforme adequado;
- e) Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, a substância correspondente apenas deve ser utilizada quando o respectivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e ou desactivação, devendo este processo ser validado na secção que aborda a avaliação da segurança vírica;
- f) Quaisquer alterações significativas efectuadas no processo de fabrico durante o desenvolvimento e ou fabrico no local de fabrico da substância activa devem ser descritas e discutidas.

3.2.1.3 — Caracterização da(s) substância(s) activa(s). — Devem ser fornecidos dados que salientem a estrutura e outras características da(s) substância(s) activa(s).

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

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

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

3.2.1.5 — Preparações ou substâncias de referência. — As preparações e as substâncias de referência devem ser identificadas e descritas em pormenor. Quando relevante, deve ser utilizada substância de referência química e biológica da farmacopeia europeia.

3.2.1.6 — Recipiente e sistema de fecho da substância activa. — Deve ser fornecida uma descrição do recipiente e do(s) sistema(s) de fecho e as suas especificações.

3.2.1.7 — Estabilidade da(s) substância(s) activa(s):

- a) Deve ser apresentado um resumo dos tipos de estudos efectuados, dos protocolos utilizados e dos resultados dos estudos;
- b) Os resultados detalhados dos estudos de estabilidade, incluindo as informações sobre os procedimentos analíticos utilizados para obter os dados e a validação destes procedimentos, devem ser apresentados num formato adequado;
- c) Devem ser apresentados o protocolo de estabilidade pós-aprovação e o compromisso de estabilidade.

3.2.2 — Produto acabado:

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

Da substância(s) activa(s);

Dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar, aromatizantes, etc.;

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

Estas informações devem ser completadas por quaisquer outros dados relevantes relativos ao 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 devem ser fornecidos junto com o medicamento.

Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea d) do n.º 1 do artigo 5.º do presente diploma:

No que respeita às substâncias constantes da farmacopeia europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia portuguesa, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

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

No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Directiva n.º 78/25/CEE, do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração e ou na Directiva n.º 94/36/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de Junho, relativa aos corantes para utilização nos géneros alimentícios, transpostos para a ordem jurídica interna pelo Decreto-Lei n.º 193/2000, de 18 de Agosto, com a última redacção resultante do Decreto-Lei n.º 166/2002, de 18 de Julho.

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

As substâncias activas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser designadas quantitativamente pela sua massa total e, se necessário ou relevante, da massa da fracção activa ou das fracções da molécula.

No caso dos medicamentos que contenham uma substância activa que é objecto de um pedido de autorização de introdução no mercado em qualquer Estado membro pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância activa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fracção activa ou das fracções da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos autorizados subsequentemente nos Estados membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância activa.

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

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

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

- a) A compatibilidade da substância activa com os excipientes, bem como as características físico-

-químicas mais importantes da substância activa que possam influenciar o desempenho do produto acabado ou a compatibilidade das diferentes substâncias activas entre si, no caso de produtos em associação, devem ser documentadas;

- b) A escolha dos excipientes, nomeadamente em relação às suas funções e concentração respectivas, deve ser documentada;
- c) Deve ser fornecida uma descrição do desenvolvimento do produto acabado, tendo em consideração o modo e via de administração e a utilização propostos;
- d) Deve ser justificada qualquer eventual sobrecarga no fabrico da(s) formulação(ões);
- e) No que respeita às propriedades físico-químicas e biológicas, qualquer parâmetro relevante para o desempenho do produto acabado deve ser abordado e documentado;
- f) Devem ser indicadas a selecção e optimização do processo de fabrico, bem como as diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizados para produzir lotes clínicos críticos e o processo utilizado para o fabrico do produto acabado proposto;
- g) A adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizado para armazenamento, transporte e utilização do produto acabado deve ser documentada. Uma possível interacção entre medicamento e recipiente pode ter de ser considerada;
- h) As propriedades microbiológicas da forma farmacêutica em relação a produtos não estéreis e estéreis devem estar em conformidade com a farmacopeia europeia e documentados tal como aí prescrito.
- i) De forma a fornecer informações de apoio adequadas para a etiquetagem, a compatibilidade do produto acabado com o(s) solvente(s) de reconstituição ou os dispositivos de dose deve ser documentada.

3.2.2.3 — Processo de fabrico do produto acabado. — *a)* A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea *d)* do n.º 2 do artigo 5.º do presente diploma, deve ser redigida por forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

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

No caso de fabrico contínuo, todas as informações detalhadas sobre as medidas tomadas para garantir a homogeneidade do produto acabado; Estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou se tal se afigure crítico para o produto;

No que respeita aos medicamentos estéreis, informações sobre os processos de esterilização e ou de assepsia utilizados;

A composição detalhada da fórmula de fabrico.

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

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

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

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

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

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

Os corantes, em todos os casos, devem satisfazer os requisitos das Directivas n.ºs 78/25/CEE e ou 94/36/CE, respeitando os critérios de pureza estabelecidos no Decreto-Lei n.º 193/2000, de 18 de Agosto, na redacção resultante do Decreto-Lei n.º 166/2002, de 18 de Julho.

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

c) Deve ser dada atenção específica aos excipientes de origem humana ou animal. No que respeita às medidas específicas relativas à prevenção da transmissão das encefalopatias espongiiformes animais, o requerente deve demonstrar também para os excipientes que o medicamento é fabricado de acordo com a Norma Orientadora sobre a Minimização do Risco de Transmissão das Encefalopatias Espongiiformes Animais através dos Medicamentos e suas actualizações, publicadas pela Comissão no *Jornal Oficial da União Europeia*.

A demonstração da conformidade com a referida norma orientadora pode ser realizada quer apresentando, de preferência, um certificado de conformidade com a monografia correspondente sobre as encefalopatias espongiiformes transmissíveis da farmacopeia europeia quer fornecendo dados científicos que substanciem essa conformidade.

d) Excipientes novos:

Para excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento ou através de uma nova via de administração, os dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências cruzadas a dados de segurança que os apoiem, não clínicos e

clínicos, devem ser fornecidos de acordo com a substância activa no formato previamente descrito.

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

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

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

Os estudos clínicos devem ser fornecidos no módulo n.º 5.

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

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

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

3.2.2.6 — Preparações ou substâncias de referência. — As preparações e substâncias de referência utilizadas para os ensaios do produto acabado devem ser identificadas e descritas em pormenor se não o tiverem sido previamente feitos na secção relativa à substância activa.

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

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

3.2.2.8 — Estabilidade do produto acabado. — a) Devem ser resumidos os tipos de estudos efectuados, os protocolos utilizados e os resultados dos estudos;

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

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

4 — Módulo n.º 4 — Relatórios não clínicos

4.1 — Formato e apresentação. — O esboço geral do módulo n.º 4 é o seguinte:

Índice;

Relatório dos estudos;

Farmacologia:

Farmacodinâmica primária;
Farmacodinâmica secundária;
Farmacologia de segurança;
Interações farmacodinâmicas;

Farmacocinética:

Relatórios sobre métodos analíticos e validação;
Absorção;
Distribuição;
Metabolismo;
Excreção;
Interações farmacocinéticas (não clínicas);
Outros estudos farmacocinéticos;

Toxicologia:

Toxicidade por dose única;
Toxicidade por dose repetida;
Genotoxicidade:

In vitro;

In vivo (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte);

Carcinogenicidade:

Estudos a longo prazo;
Estudos a curto ou médio prazo;
Outros estudos;

Toxicidade para a função reprodutora e para o desenvolvimento:

Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial;
Desenvolvimento embrionário e fetal;
Desenvolvimento pré-natal e pós-natal;
Estudos em que a descendência (animais juvenis) é tratada com determinadas doses e ou posteriormente avaliada;
Tolerância local.

Outros estudos de toxicidade:

Antigenicidade;
Imunotoxicidade;
Estudos do mecanismo de acção;
Dependência;
Metabólitos;
Impurezas;
Outros.

Referências bibliográficas.

4.2 — Conteúdos: princípios e requisitos básicos. — Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos:

1) Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar:

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

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

2) No que respeita aos medicamentos biológicos, como medicamentos imunológicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os requisitos do presente módulo poderão ter de sofrer adaptações no que respeita a produtos específicos; por conseguinte, o requerente deverá fundamentar o programa de ensaios efectuado.

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

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

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

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

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

4.2.1 — Farmacologia. — O estudo de farmacologia deve seguir duas abordagens distintas.

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

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

No que respeita à interacção farmacodinâmica do medicamento, os ensaios de associações de substâncias activas podem 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 dos efeitos colaterais.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Toxicidade por dose repetida. — Os ensaios de toxicidade por dose repetida destinam-se a revelar quaisquer alterações fisiológicas e ou anatomo-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 ensaios: um a curto prazo, com uma duração de duas a quatro semanas, e outro a longo prazo. A duração deste último deve depender das condições da sua utilização clínica. O seu objectivo é descrever os potenciais efeitos adversos a que se deve prestar atenção nos estudos clínicos. A duração está definida nas normas orientadoras correspondentes publicadas pela Agência Europeia.

c) Genotoxicidade. — O estudo do potencial mutagénico e clastogénico destina-se a revelar as alterações

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

d) Carcinogenicidade. — São geralmente requeridos ensaios de detecção de efeitos carcinogénicos:

- 1) Estes estudos devem ser realizados para quaisquer medicamentos susceptíveis de serem administrados regularmente durante um período prolongado de vida dos doentes, quer de forma contínua, quer repetidamente de forma intermitente;
- 2) Estes estudos são recomendados para certos medicamentos cujo potencial carcinogénico suscite preocupação, por analogia, por exemplo, a um medicamento do mesmo grupo ou de estrutura semelhante, ou devido a provas provenientes de outros estudos de toxicidade por dose repetida;
- 3) Não são necessários estudos com compostos cuja genotoxicidade seja inequívoca, pois presume-se que são carcinogénicos interespecies que implicam um risco para os seres humanos. Se um medicamento deste tipo se destinar a administração permanente aos seres humanos, pode ser necessário um estudo crónico para detectar efeitos tumorigénicos precoces.

e) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento. — Quaisquer perturbações da função reprodutora masculina ou feminina, bem como os efeitos nocivos na descendência, devem ser investigados através de ensaios adequados.

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

A omissão destes ensaios deve ser adequadamente justificada.

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

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

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

f) Tolerância local. — Os estudos de tolerância local destinam-se a determinar a tolerância a medicamentos (quer substâncias activas quer excipientes) em locais do corpo que poderão vir a entrar em contacto com o medicamento em consequência da sua administração na prá-

tica clínica. A estratégia de ensaio deve ser de molde que se possa diferenciar entre efeitos mecânicos da administração ou acções meramente físico-químicas do medicamento e efeitos tóxicos ou farmacodinâmicos.

Os ensaios de tolerância local devem ser realizados com a preparação que está a ser desenvolvida para uso humano, utilizando o veículo e ou os excipientes no tratamento do(s) grupo(s) de controlo.

Os controlos positivos ou as substâncias de referência serão incluídos quando necessário.

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

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

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

5 — Módulo n.º 5 — Relatórios de estudos clínicos

5.1 — Formato e apresentação. — O esboço geral do módulo n.º 5 é o seguinte:

Índice dos relatórios de estudos clínicos;

Lista de todos os estudos clínicos em forma de tabela;

Relatórios de estudos clínicos:

Relatórios de estudos biológicos e farmacêuticos:

Relatórios de estudos de biodisponibilidade;
Relatórios de estudos comparativos de biodisponibilidade e de bioequivalência;

Relatórios de estudos de co-relação *in vitro* — *in vivo*;

Relatórios de estudos de métodos bioanalíticos e analíticos;

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

Relatórios de estudos sobre a ligação às proteínas plasmáticas;

Relatórios de estudos sobre o metabolismo hepático e a interacção;

Relatórios de estudos que utilizam outras substâncias biológicas de origem humana;

Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano:

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

Relatórios de estudos farmacocinéticos e de tolerância inicial em doentes;

Relatórios de estudos farmacocinéticos de factor intrínseco;

Relatórios de estudos farmacocinéticos de factor extrínseco;

Relatórios de estudos farmacocinéticos na população;

Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano:

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

Relatórios de estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos em doentes;

Relatórios de estudos de eficácia e segurança:

Relatórios de estudos clínicos controlados relevantes para a indicação requerida;

Relatórios de estudos clínicos não controlados;

Relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo, incluindo quaisquer análises integradas, meta-análises e análises de ligação;

Outros relatórios de estudos;

Relatórios de experiência pós-comercialização;

Referências bibliográficas.

5.2 — Conteúdo: princípios e requisitos básicos. — Deve ser dada especial atenção aos seguintes elementos.

a) Os elementos de ordem clínica a apresentar por força da alínea f) do n.º 2 do artigo 5.º e do artigo 7.º do presente diploma devem permitir a elaboração de um parecer cientificamente válido e suficientemente fundamentado sobre se o medicamento satisfaz os critérios que regem a concessão da autorização de introdução no mercado. Por conseguinte, o facto de deverem ser notificados os resultados de todos os ensaios clínicos, favoráveis ou desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

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

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

Durante, pelo menos, 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio;

Ou, pelo menos, 2 anos após a concessão da última autorização de introdução na Comunidade Euro-

peia e até não haver pendente nem previsto qualquer pedido de introdução no mercado na Comunidade Europeia;

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

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

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

O patrocinador ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o medicamento é autorizado. Estes dados devem abranger: o protocolo do ensaio, incluindo a fundamentação, os objetivos e a concepção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o medicamento experimental, o medicamento de referência e ou o placebo utilizados; os processos operativos normalizados; todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos; a brochura do investigador; os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos participantes no ensaio; o relatório final; o(s) certificado(s) de auditoria, se disponíveis. O patrocinador ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante cinco anos após o medicamento ter sido cancelado. Além dos ensaios realizados no território da Comunidade Europeia, o titular da autorização de introdução no mercado tomará as medidas adicionais necessárias para arquivar a documentação em conformidade com o disposto na Directiva n.º 2001/20/CE e aplicar as orientações pormenorizadas.

Deve ser documentada qualquer mudança de propriedade dos dados.

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

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

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

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

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

e) As informações acima referidas relativas aos ensaios clínicos devem ser enviadas às autoridades competentes. Contudo, mediante acordo destas, o requerente poderá omitir parte desta informação.

Mediante pedido, a documentação integral deve ser imediatamente colocada à disposição das autoridades competentes.

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

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

- 1) O número e o sexo dos indivíduos tratados;
- 2) A selecção e a repartição etária dos grupos de doentes examinados e dos ensaios comparativos;
- 3) O número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respectivos motivos;
- 4) Caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicar se o grupo de controlo:

Não recebeu tratamento;

Recebeu um placebo;

Recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos;

Recebeu um outro tratamento sem medicamentos;

- 5) A frequência das reacções adversas observadas;
- 6) Informações relativas a doentes que possam apresentar um risco acrescido (por exemplo, idosos, crianças, mulheres grávidas ou com menstruação) ou cujo estado fisiológico ou patológico careça de especial atenção;
- 7) Parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados em termos desses parâmetros;
- 8) Uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da concepção dos ensaios e dos factores variáveis em questão.

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

- 1) Quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;
- 2) Quaisquer interacções observadas com outros medicamentos administrados concomitantemente;
- 3) Critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio;
- 4) Quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.

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

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

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

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

A avaliação da biodisponibilidade deve também efectuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos, como referido nos n.ºs 1 e 2 do artigo 7.º do presente diploma.

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

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

5.2.3 — Relatórios de estudos farmacocinéticos no ser humano. — a) Serão descritas as seguintes características farmacocinéticas:

Absorção (velocidade e grau);

Distribuição;

Metabolismo;

Excreção.

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

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

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

As interacções farmacocinéticas entre a substância activa e outros medicamentos ou substâncias devem ser investigadas.

5.2.4 — Relatórios de estudos farmacodinâmicos no ser humano. — *a)* Deve ser demonstrada a acção farmacodinâmica co-relacionada com a eficácia, incluindo:

- A relação dose efeito e a respectiva evolução no tempo;
- A justificação da dose e das condições de administração;
- Se possível, o modo de acção.

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

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

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

As interacções farmacodinâmicas entre a substância activa e outros medicamentos e substâncias devem ser investigadas.

5.2.5 — Relatórios de estudos de eficácia e segurança.

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

1) Na medida do possível e em especial nos ensaios em que o efeito do medicamento não possa ser 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 doentes e dos motivos para sua inclusão (incluindo cálculos do valor estatístico de ensaio), do grau de significância a utilizar e uma descrição da unidade de cálculo estatístico. Devem ser documentadas as medidas adoptadas para evitar os erros, nomeadamente métodos de aleatorização. A inclusão de um grande número de indivíduos num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a ausência de um ensaio adequado.

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

5.2.5.2 — Relatórios de estudos clínicos não controlados, relatórios de análises de dados provenientes de mais de um estudo e outros relatórios de estudos clínicos. — Devem ser fornecidos os relatórios acima referidos.

5.2.6 — Relatórios de experiência pós-comercialização. — Caso o medicamento esteja já autorizado em países terceiros, devem ser apresentadas informações relativamente às reacções adversas do medicamento em questão, bem como aos medicamentos com a(s) mesma(s) substância(s) activa(s), indicando se possível a sua incidência.

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

PARTE II

Dossiers e requisitos específicos de autorização de introdução no mercado

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

1 — Uso terapêutico bem determinado

Para medicamentos cuja(s) substância(s) activa(s) tenha(m) um «uso terapêutico bem determinado», como referido na alínea *b)* do n.º 1 do artigo 7.º do presente diploma, e apresenta(m) uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

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

Para os módulos n.ºs 4 e 5, uma bibliografia científica detalhada abordará características não clínicas e clínicas. Aplicam-se as seguintes regras específicas de forma a demonstrar o uso terapêutico bem determinado:

a) Os factores a que há que atender afim de estabelecer o uso terapêutico bem determinado dos componentes dos medicamentos são:

- O período de tempo durante o qual a substância foi utilizada;
- Os aspectos quantitativos da utilização da substância;
- O grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada); e
- A coerência das avaliações científicas.

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

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

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

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

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

2 — Medicamentos essencialmente similares

a) Os pedidos fundamentados na alínea a) do n.º 1 do artigo 7.º do presente diploma (medicamentos essencialmente similares — pedido de consentimento informado) devem conter os dados descritos nos módulos n.ºs 1, 2 e 3 da parte I do presente anexo, desde que o requerente tenha obtido o consentimento do titular da autorização original de introdução no mercado para se referir ao conteúdo dos módulos n.ºs 4 e 5.

b) Os pedidos fundamentados na alínea c) do n.º 1 do artigo 7.º do presente diploma (medicamentos essencialmente similares — pedido genérico) devem conter os dados descritos nos módulos n.ºs 1, 2 e 3 da parte I do presente anexo e os dados que demonstrem biodisponibilidade e bioequivalência com o medicamento original, desde que este não seja um medicamento biológico (v. n.º 4 da parte II «Medicamentos biológicos similares»).

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

Os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;

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

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

Uma actualização da literatura publicada referente à substância e ao presente pedido. Pode ser aceite a referência para este efeito a artigos publicados em revistas especializadas;

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

Se aplicável, quando este evoque uma semelhança essencial, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada.

3 — Dados suplementares necessários em situações específicas

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

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

4 — Medicamentos biológicos similares

As disposições da alínea c) do n.º 1 do artigo 7.º do presente diploma podem não ser suficientes no caso dos medicamentos biológicos. Se as informações requeridas no caso dos medicamentos essencialmente similares (genéricos) não permitirem a demonstração da natureza similar dos dois medicamentos biológicos, devem ser fornecidos dados suplementares, nomeadamente o perfil toxicológico e clínico.

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

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

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

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

5 — Associação fixa de medicamentos

Os pedidos fundamentados no n.º 3 do artigo 7.º do presente diploma dizem respeito a novos medicamentos compostos por, pelo menos, duas substâncias activas que não tenham sido anteriormente autorizadas como associação fixa.

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

6 — Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais

Quando, conforme disposto no artigo 8.º do presente diploma, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização, em virtude de:

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

Não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos ou

A recolha de tal informação não se coadunar com os princípios geralmente aceites de deontologia médica;

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

Essas condições podem incluir o seguinte:

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

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

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

7 — Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado

Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os *dossiers* de pedidos de autorização de introdução no mercado em que os módulos n.ºs 4 e 5 consistem numa associação de relatórios de estudos limitados não clínicos e ou clínicos realizados pelo requerente e de referências bibliográficas.

Todos os outros módulos devem estar em conformidade com a estrutura descrita na parte I do presente anexo. A autoridade competente aceitará caso a caso o formato proposto que o requerente apresentar.

PARTE III

Medicamentos especiais

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

1 — Medicamentos biológicos

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

a) Princípios:

Para efeitos do presente anexo:

O *dossier* matéria-prima plasmática constitui uma documentação individual, separada do *dossier* de pedido de introdução no mercado, que fornece todas as informações relevantes e detalhadas sobre as características do plasma humano integral utilizado como substância de base e ou matéria-prima para o fabrico das subfracções ou fracções intermediárias dos componentes do excipiente e das substância(s) activa(s) que fazem parte dos medicamentos ou dispositivos médicos referidos no Decreto-Lei n.º 30/2003, de 14 de Fevereiro, em relação aos dispositivos que integram derivados estáveis do sangue ou do plasma humanos.

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

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

O INFARMED quando avaliar a autorização de introdução no mercado aguardará que a Agência Europeia emita o certificado antes de tomar uma decisão quanto ao pedido.

Todos os *dossiers* de autorização de introdução no mercado relativos a um componente derivado do plasma humano devem referir-se ao *dossier* da matéria-prima

plasmática que corresponde ao plasma utilizado como substância de base/matéria-prima.

b) Conteúdo:

De acordo com o disposto no n.º 1 do artigo 39.º do presente diploma, que se refere aos requisitos respeitantes aos dadores e à análise das dádivas, o *dossier* da matéria-prima plasmática deve incluir informações sobre o plasma utilizado como substância de base/matéria-prima, nomeadamente:

1) Origem do plasma:

- i) Informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efectua a colheita de sangue/plasma, incluindo em matéria de inspecção e de aprovação, e dados epidemiológicos sobre infecções transmissíveis através do sangue;
- ii) Informações sobre os centros ou estabelecimentos nos quais se efectuam as análises das dádivas e dos agregados de plasma, incluindo informações em matéria de inspecção e de aprovação;
- iii) Critérios de selecção/inspecção para os dadores de sangue/plasma;
- iv) Sistema criado para permitir seguir o percurso de cada dádiva, desde o estabelecimento de colheita do sangue/plasma até ao produto final e vice-versa.

2) Qualidade e segurança do plasma:

- i) Conformidade com as monografias da farmacopeia europeia;
- ii) Análise das dádivas e mistura das fracções de sangue/plasma para detecção de agentes infecciosos, incluindo informações sobre métodos de análise e, no caso dos agregados de plasma, dados de validação para os testes utilizados;
- iii) Características técnicas dos sacos para a colheita de sangue e plasma, incluindo informações sobre as soluções anticoagulantes utilizadas;
- iv) Condições de armazenamento e transporte do plasma;
- v) Procedimentos de elaboração de inventários e ou eventual período de quarentena;
- vi) Caracterização da mistura de fracções do plasma.

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

Adicionalmente, o *dossier* da matéria-prima plasmática deve fornecer uma lista dos medicamentos aos quais se aplica, quer esses medicamentos tenham já obtido uma autorização de introdução no mercado, quer estejam em vias de a obter, incluindo os medicamentos referidos no artigo 2.º da Directiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

c) Avaliação e certificação:

— No caso de medicamentos ainda não autorizados, o requerente da autorização de introdução no mercado deve apresentar à autoridade competente um *dossier* completo, que será acom-

panhado por um *dossier* da matéria-prima plasmática separado, se ainda não existir um;

- O *dossier* da matéria-prima plasmática é objecto de uma avaliação científica e técnica efectuada pela Agência Europeia. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o *dossier* da matéria-prima plasmática, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado emitido será aplicável em toda a Comunidade;
- O *dossier* da matéria-prima plasmática será actualizado e sujeito a nova certificação anualmente;
- Quaisquer alterações introduzidas posteriormente aos termos do *dossier* da matéria-prima plasmática devem seguir o procedimento de avaliação previsto no Regulamento (CE) n.º 1085/2003, da Comissão, de 3 de Junho, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho. As condições para a avaliação dessas alterações estão dispostas no Regulamento (CE) n.º 1085/2003, da Comissão, de 3 de Junho;
- Numa segunda fase, no seguimento das disposições dos primeiro, segundo, terceiro e quarto travessões, a autoridade competente que concederá ou concedeu a autorização de introdução no mercado terá em conta a certificação, a nova certificação ou a alteração do *dossier* da matéria-prima plasmática relativas ao(s) medicamento(s) em causa;
- Em derrogação do disposto no segundo travessão da presente alínea (avaliação e certificação), caso um *dossier* principal do plasma corresponda apenas a medicamentos derivados do sangue/plasma, cuja autorização de introdução no mercado seja restrita a um único Estado membro, a avaliação científica e técnica do referido *dossier* da matéria-prima será realizada pela autoridade nacional competente desse Estado membro.

1.2 — Vacinas. — No que respeita às vacinas para uso humano, e em derrogação ao disposto no módulo n.º 3 «Substância(s) activa(s)», aplicam-se os seguintes requisitos quando se utiliza um sistema de *dossier* da matéria-prima do antigénio da vacina.

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

a) Princípios:

Para efeitos do presente anexo:

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

binadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado;

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

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

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

b) Conteúdo:

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

Substância activa:

1 — Informações gerais, incluindo a conformidade com a(s) monografia(s) pertinente(s) da farmacopeia europeia.

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

3 — Caracterização da substância activa.

4 — Controlo da qualidade da substância activa.

5 — Substâncias e preparações de referência.

6 — Recipiente e sistema de fecho da substância activa.

7 — Estabilidade da substância activa.

c) Avaliação e certificação:

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

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

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

um certificado de conformidade com a legislação comunitária para o *dossier* da matéria-prima do antigénio da vacina. O certificado emitido será aplicável em toda a Comunidade;

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

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

2 — Medicamentos e precursores radiofarmacêuticos

2.1 — Medicamentos radiofarmacêuticos. — Para efeitos do presente capítulo, os pedidos fundamentados no n.º 1 do artigo 30.º do presente diploma requerem um *dossier* completo no qual os seguintes pormenores serão incluídos:

Módulo n.º 3

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

Relativamente aos radionuclídeos, serão discutidas as reacções nucleares envolvidas.

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

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

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

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

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

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

g) O requisito nos termos do qual se deve exprimir o teor das substâncias activas em termos da massa das fracções activas só se aplica aos conjuntos inactivos radiofarmacêuticos. No que respeita aos radionuclídeos, a 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.

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

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

Módulo n.º 4

Reconhece-se poder existir toxicidade em relação à dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de medicamentos radiofarmacêuticos; no âmbito da terapêutica, trata-se da indicação pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos radiofarmacêuticos deve, por conseguinte, atender a requisitos relativos aos medicamentos e a questões de dosimetria de radiações. Deve documentar-se a exposição dos órgãos/tecidos às radiações. As estimativas da dose de radiação absorvida devem ser calculadas em conformidade com um sistema definido e internacionalmente reconhecido para um determinado modo de administração.

Módulo n.º 5

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

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

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

Módulo n.º 3 — as disposições do módulo n.º 3 serão aplicáveis ao registo dos precursores radiofarmacêuticos, como dito atrás [alíneas a) a i)], onde aplicável;

Módulo n.º 4 — no que respeita à toxicidade por dose única e por dose repetida, serão apresen-

tados os resultados de estudos efectuados em conformidade com as disposições em matéria de boas práticas de laboratório estabelecidas no Decreto-Lei n.º 99/2000, de 30 de Maio, ou no Decreto-Lei n.º 95/2000, de 23 de Maio, excepto se justificada a omissão desses mesmos resultados;

Os estudos de mutagenicidade sobre o radionuclídeo não são considerados úteis neste caso específico; Devem ser apresentadas informações relacionadas com a toxicidade e a disposição química do nuclídeo a «frio»;

Módulo n.º 5 — as informações clínicas obtidas a partir de estudos clínicos utilizando o próprio precursor não são consideradas pertinentes no caso específico de um precursor radiofarmacêutico destinado apenas para efeitos de radiomarcção;

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

3 — Medicamentos homeopáticos

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação dos módulos n.ºs 3 e 4 aos produtos homeopáticos, conforme definidos no artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 94/95, de 9 de Maio.

Módulo n.º 3

As disposições do módulo n.º 3 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 94/95, de 9 de Maio, no registo de produtos farmacêuticos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 4.º do mesmo diploma, bem como aos documentos para a autorização de medicamentos homeopáticos definidos no n.º 1 do artigo 3.º do diploma citado, com as seguintes alterações:

a) Terminologia

A denominação latina da matéria-prima homeopática descrita no *dossier* do pedido de autorização de introdução no mercado deve estar em conformidade com a denominação latina constante da farmacopeia europeia ou, em sua ausência, da farmacopeia portuguesa ou de outro Estado membro. Onde pertinente, será(ão) indicada(s) a(s) denominação(s) tradicional(ais) usada(s) em cada Estado membro.

b) Controlo dos materiais de base

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

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

porar no medicamento acabado, deve ser descrita integralmente.

Caso estejam envolvidas diluições, as fases de diluição devem decorrer de acordo com os métodos de fabrico homeopáticos estabelecidos na monografia correspondente da farmacopeia europeia ou, quando dela não constem, na farmacopeia portuguesa ou de outro Estado membro.

c) Testes de controlo do medicamento acabado

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

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

d) Testes de estabilidade

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

Módulo n.º 4

As disposições do módulo n.º 4 aplicam-se ao registo de produtos farmacêuticos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 94/95, de 9 de Maio, com as seguintes especificações.

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

4 — Medicamentos à base de plantas

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

Módulo n.º 3

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

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

- 1) Substâncias e preparações à base de plantas — para efeitos do presente anexo, a expressão «substâncias e preparações à base de plantas» (herbal substances and preparations) será considerada equivalente à expressão «herbal drugs and herbal drug preparations», como constante da farmacopeia europeia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 — Medicamentos órfãos

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

Quando um requerente de uma autorização de introdução no mercado para um medicamento órfão invocar as disposições da alínea b) do n.º 1 do artigo 7.º do presente diploma e do n.º 1 da parte II do presente anexo (finalidade terapêutica já explorada), a utilização sistemática e documentada da substância em causa pode dizer respeito — como forma de derrogação — à utilização dessa substância de acordo com as disposições do artigo 60.º do presente diploma.

PARTE IV

Medicamentos de terapia avançada

Os medicamentos de terapia avançada baseiam-se em processos de fabrico que se centram em várias moléculas biológicas produzidas por transferência genética e ou células terapêuticas modificadas, biologicamente avançadas, como substâncias activas ou parte de substâncias activas.

Para estes medicamentos, a apresentação do *dossier* do pedido de autorização de introdução no mercado respeitará os requisitos em termos de formato descritos na parte I do presente anexo.

Aplicam-se os módulos n.ºs 1 a 5. No caso dos organismos geneticamente modificados e da sua libertação deliberada no ambiente, deve atender-se especialmente à persistência dos organismos geneticamente modificados no receptor e à possível duplicação e ou modificação dos organismos geneticamente modificados quando libertados no ambiente. As informações relativas aos riscos ambientais devem ser apresentadas no anexo do módulo n.º 1.

1 — Medicamentos de terapia genética (de origem humana e xenogénica)

Para efeitos do presente anexo, um medicamento de terapia genética significa um medicamento obtido através de uma série de processos de fabrico destinados a transferir, *in vivo* ou *ex vivo*, um gene profilático, de diagnóstico ou terapêutico (ou seja, uma sequência de ácido nucleico), para células humanas/animais, com a subsequente expressão *in vivo*. A transferência do gene envolve um sistema de expressão contido num sistema de transporte, o chamado vector, que pode ser de origem vírica ou não vírica. O vector pode ser também incluído numa célula humana ou animal.

1.1 — Diversidade dos medicamentos de terapia genética:

a) Medicamentos de terapia genética baseados em células alogénicas ou xenogénicas:

O vector é preparado antecipadamente e armazenado antes de ser transferido para as células hospedeiras;

As células foram obtidas previamente e podem ser tratadas como um banco de células (recolha a partir de um banco ou banco estabelecido a partir da obtenção de células primárias) com uma viabilidade limitada;

As células geneticamente modificadas pelo vector representam uma substância activa;

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado. Essencialmente, um medicamento deste tipo é destinado a ser administrado a um certo número de doentes.

b) Medicamentos de terapia genética utilizando células autólogas humanas:

A substância activa é um lote de um vector preparado antecipadamente e armazenado antes de ser transferido para as células autólogas;

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado;

Estes produtos são preparados a partir de células de um doente individual. As células são então geneticamente modificadas utilizando um vector preparado ante-

cipadamente, contendo o gene apropriado que foi preparado de antemão e que constitui a substância activa. A preparação é injectada de novo no doente e é destinada, por definição, a um único doente. Todo o processo de fabrico, desde a recolha das células do paciente até à reinjecção no doente, será considerado como uma única intervenção.

c) Administração de vectores previamente preparados com material genético inserido (profiláctico, de diagnóstico ou terapêutico):

A substância activa é um lote de um vector previamente preparado;

Podem ser efectuadas etapas adicionais para obter o produto acabado. Este tipo de medicamento destina-se a ser administrado a vários doentes;

A transferência do material genético pode ser efectuada por injeção directa do vector previamente preparado nos receptores.

1.2 — Requisitos específicos no que respeita ao módulo n.º 3:

Os medicamentos de terapia genética incluem:

Ácido nucleico livre;
Ácido nucleico complexado e vectores não víricos;
Vectores víricos;
Células geneticamente modificadas.

Quanto aos outros medicamentos, é possível identificar os três elementos principais do processo de fabrico, ou seja:

Substâncias de base: substâncias a partir das quais a substância activa é fabricada, como por exemplo o gene em causa, os plasmídeos de expressão, os bancos de células e os lotes de vírus ou o vector não vírico;

Substância activa: vector recombinante, vírus, plasmídeos livres («naked») ou complexos, células produtoras de vírus, células geneticamente modificadas *in vitro*;

Produto acabado: substância activa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista. Dependendo do tipo de medicamento de terapia genética, o modo de administração e as condições de utilização podem exigir um tratamento *ex vivo* das células do paciente [v. n.º 1.1, alínea b)].

Deve ser dada especial atenção aos seguintes aspectos:

a) Devem ser prestadas informações sobre as características relevantes do medicamento de terapia genética, incluindo a sua expressão na população celular alvo. Devem ser também prestadas informações sobre a origem, construção, caracterização e verificação da sequência genética de codificação, incluindo a sua integridade e estabilidade. Além da informação sobre o gene terapêutico, deve ser ainda fornecida a informação sobre a sequência completa de outros genes, os elementos reguladores e a estrutura do vector.

b) Devem ser prestadas informações relativas à caracterização do vector utilizado para transferir e transportar o gene, o que deve incluir a sua caracterização físico-química e ou biológica/imunológica.

No caso de medicamentos que utilizam microorganismos, como bactérias ou vírus, para facilitar a trans-

ferência genética (transferência genética biológica), devem ser fornecidos dados sobre a patogénese da estirpe parental e sobre o seu tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, bem como a dependência da interacção em termos do ciclo celular.

No caso de medicamentos que utilizam meios não biológicos para facilitar a transferência genética, devem ser indicadas as propriedades físico-químicas dos componentes, individualmente e em combinação.

c) Os princípios em matéria de estabelecimento de bancos de células ou de lotes de inóculos primários e da respectiva caracterização são aplicáveis aos medicamentos produzidos por transferência genética conforme adequado.

d) Deve ser indicada a origem das células hospedeiras do vector recombinante.

No caso de células de origem humana, devem ser indicadas características, tais como a idade, o sexo, os resultados de ensaios microbiológicos e víricos, os critérios de exclusão e o país de proveniência.

No caso de células de origem animal, devem ser fornecidas informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

Origem dos animais;
Produção e cuidados animais;
Animais transgénicos (métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido);
Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores;
Ensaio de detecção de agentes infecciosos;
Instalações;
Controlo dos inóculos-primários e das matérias-primas.

Será feita uma descrição da metodologia de recolha de células, incluindo a localização, o tipo de tecido, o processo operativo, o transporte, o armazenamento e a rastreabilidade. Além disso, os controlos efectuados durante o processo de recolha devem ser documentados.

e) A avaliação da segurança em termos de vírus, bem como a rastreabilidade dos produtos, desde o dador até ao produto acabado, constituem uma parte essencial da documentação a fornecer. Por exemplo, deve ser excluída a presença de vírus capazes de replicação em lotes de vectores víricos incapazes de replicação.

2 — Medicamentos de terapia com células somáticas (de origem humana e xenogénica)

Para efeitos do presente anexo, a terapia com células somáticas significa a administração a seres humanos de células somáticas vivas autólogas (do próprio doente), alogénicas (de outro ser humano) ou xenogénicas (de um animal), cujas características biológicas foram substancialmente alteradas em resultado da sua manipulação para obter um efeito terapêutico, de diagnóstico ou preventivo, através de meios metabólicos, farmacológicos e imunológicos. Esta manipulação inclui a propagação ou activação de populações de células autólogas *ex vivo* (por exemplo, imunoterapia adoptiva) e a utilização de células alogénicas e xenogénicas associadas a dispositivos médicos utilizados *ex vivo* ou *in vivo* (por exemplo, microcápsulas, matrizes intrínsecas, moldes, biodegradáveis ou não).

Requisitos específicos para os medicamentos de terapia celular no que respeita ao módulo n.º 3. — Os medicamentos de terapia com células somáticas incluem:

- Células manipuladas com vista a modificar as suas propriedades imunológicas, metabólicas ou outras propriedades funcionais em aspectos qualitativos e quantitativos;
- Células separadas, seleccionadas e manipuladas e subsequentemente sujeitas a um processo de fabrico para se obter o produto acabado;
- Células manipuladas e combinadas com componentes não celulares (por exemplo matrizes ou dispositivos médicos biológicos ou inertes) e que exercem a acção principal prevista no produto acabado;
- Derivados de células autólogas expressas *in vitro* em condições específicas de cultura;
- Células geneticamente modificadas ou manipuladas de outra forma para exprimir propriedades funcionais homólogas ou não homólogas anteriormente não expressas.

Todo o processo de fabrico, desde a recolha das células do doente (situação autóloga) até à reinjecção no doente, será considerado como uma única intervenção.

Quanto aos outros medicamentos, serão identificados os três elementos do processo de fabrico:

- Substâncias de base: substâncias a partir das quais se fabrica a substância activa, ou seja, órgãos, tecidos, fluidos corporais ou células;
- Substâncias activas: células manipuladas, lisados celulares, células em proliferação e células utilizadas juntamente com matrizes e dispositivos médicos inertes;
- Produto acabado: substância activa formulada no seu recipiente primário final para a utilização médica prevista.

a) Informações gerais sobre a(s) substância(s) activa(s) — as substâncias activas dos medicamentos de terapia celular consistem em células que, devido a um tratamento *in vitro*, mostram propriedades profiláticas, de diagnóstico ou terapêuticas diferentes das suas propriedades fisiológicas e biológicas originais.

Esta secção descreverá o tipo de células e de culturas em causa. Serão documentados os tecidos, órgãos e fluidos biológicos de que derivam as células, bem como a natureza autóloga, alogénica ou xenogénica da dádiva e a sua origem geográfica. A recolha, a amostragem e o armazenamento de células antes de se efectuarem outros tratamentos serão pormenorizados. No caso de células alogénicas, será prestada uma atenção especial à primeira fase do processo, que incide sobre a selecção dos dadores. Deve indicar-se o tipo de manipulação efectuado e a função fisiológica das células que são usadas como substância activa.

b) Informações relacionadas com as substâncias de base da(s) substância(s) activa(s):

1 — Células somáticas humanas. — Os medicamentos de terapia com células somáticas de origem humana são feitos a partir de um número definido (agregado) de células viáveis, que derivam de um processo de fabrico que começa quer ao nível dos órgãos ou tecidos retirados de um ser humano quer ao nível de um sistema de banco de células bem definido, onde o agregado de células se baseia em linhas de células contínuas. Para

efeitos deste capítulo, entende-se por substância activa o agregado original de células humanas e por produto acabado o agregado original de células humanas formuladas para a utilização médica prevista.

As substâncias de base e cada fase do processo de fabrico, incluindo os aspectos da segurança em termos de vírus, devem ser integralmente documentados.

1) Órgãos, tecidos, fluidos corporais e células de origem humana. — Neste caso devem ser indicadas as características tais como a idade, o sexo, o estado microbiológico, os critérios de exclusão e o país de proveniência.

Será feita uma descrição da recolha de amostras, incluindo o local, o tipo, o processo operativo, os métodos de agrupamento, o transporte, o armazenamento e a rastreabilidade. Além disso, os controlos efectuados sobre as amostras devem ser documentados.

2) Sistemas de bancos de células. — Os requisitos pertinentes indicados na parte I aplicar-se-ão à preparação e ao controlo da qualidade dos sistemas de bancos de células. Isto pode incidir especialmente sobre as células alogénicas ou xenogénicas.

3) Substâncias auxiliares ou dispositivos médicos auxiliares. — Serão fornecidas informações sobre a utilização de quaisquer matérias-primas (por exemplo, citocinas, factores de crescimento, meios de cultura) ou de possíveis substâncias e dispositivos médicos auxiliares (por exemplo, dispositivos de separação de células, polímeros biocompatíveis, matrizes, fibras, esférolas) em termos de biocompatibilidade e de funcionalidade, bem como do risco de agentes infecciosos.

2 — Células somáticas animais (xenogénicas). — Devem ser fornecidas informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

- Origem dos animais;
- Produção e cuidados animais;
- Animais geneticamente modificados [métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido ou cortado (*knock out*)];
- Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores;
- Ensaio de detecção de agentes infecciosos, incluindo microrganismos transmitidos verticalmente (também retrovírus endógenos);
- Instalações;
- Sistemas de bancos de células;
- Controlo das substâncias de base e das matérias-primas.

a) Informações sobre o processo de fabrico da(s) substância(s) activa(s) e do produto acabado. — Deve documentar-se as diferentes fases do processo de fabrico, como a dissociação do órgão ou do tecido, a selecção da população celular em causa, a cultura de células *in vitro*, a transformação das células por agentes físico-químicos ou por transferência de genes.

b) Caracterização da(s) substância(s) activa(s). — Serão fornecidas todas as informações relevantes sobre a caracterização da população celular em causa em termos de identidade (espécies de origem, citogenética por bandas, análise morfológica), pureza (agentes adventícios microbianos e contaminantes celulares), potência (actividade biológica definida) e adequação (testes de carilogia e de tumorigenicidade) para a utilização médica prevista.

c) Desenvolvimento farmacêutico do produto acabado. — Além do método específico de administração utilizado (perfusão intravenosa, injeção local, cirurgia de transplante) deve também prestar-se informações sobre a utilização de possíveis dispositivos médicos auxiliares (polímeros biocompatíveis, matrizes, fibras, esférolas) em termos de biocompatibilidade e durabilidade.

d) Rastreabilidade. — Deve ser fornecido um organograma pormenorizado que garanta a rastreabilidade dos produtos, desde o dador até ao produto acabado.

3 — Requisitos específicos para os medicamentos de terapia genética e terapia com células somáticas (de origem humana e xenogénica) no que respeita aos módulos n.ºs 4 e 5.

3.1 — Módulo n.º 4. — No que respeita aos medicamentos de terapia genética e com células somáticas, reconhece-se que os requisitos convencionais, tais como indicados no módulo n.º 4 para os ensaios não clínicos dos medicamentos, nem sempre são adequados devido às propriedades estruturais e biológicas únicas e diversificadas dos medicamentos em causa, incluindo o alto grau de especificidade das espécies, a especificidade dos indivíduos, as barreiras imunológicas e as diferenças nas reacções pleiotrópicas.

Os princípios subjacentes ao desenvolvimento não clínico e aos critérios utilizados para escolher espécies e modelos relevantes serão devidamente indicados no módulo n.º 2.

Pode ser necessário identificar ou desenvolver novos modelos animais que contribuam para a extrapolação de conclusões específicas sobre parâmetros funcionais e toxicidade para a actividade *in vivo* dos produtos nos seres humanos. Deve ser fornecida uma justificação científica para o uso desses modelos animais de doenças para apoiar a segurança e a comprovação do conceito em termos de eficácia.

3.2 — Módulo n.º 5. — A eficácia dos medicamentos de terapia avançada deve ser demonstrada conforme descrito no módulo n.º 5. No entanto, no caso de certos medicamentos e de certas indicações terapêuticas, pode não ser possível realizar ensaios clínicos convencionais. Qualquer desvio das normas orientadoras existentes deve ser justificado no módulo n.º 2.

O desenvolvimento clínico dos medicamentos de terapia avançada comporta certas características especiais associadas à natureza complexa e lábil das substâncias activas. Requer considerações adicionais ligadas a questões de viabilidade, proliferação, migração e diferenciação das células (terapia com células somáticas) devido às circunstâncias clínicas especiais em que os medicamentos são utilizados ou devido ao modo de acção especial por expressão genética (terapia genética somática).

Os riscos específicos associados a esses medicamentos provocados pela possível contaminação por agentes infecciosos devem ser abordados no pedido de autorização de introdução no mercado de medicamentos de terapia avançada. Deve ser colocado ênfase especial, quer nas primeiras fases de desenvolvimento, incluindo a escolha dos dadores no caso dos medicamentos de terapia celular, quer na intervenção terapêutica no seu conjunto, incluindo o manuseamento e a administração adequados do produto.

Além disso, o módulo n.º 5 do pedido deve conter, se aplicável, dados sobre as medidas para vigiar e controlar as funções e o desenvolvimento de células vivas

no receptor, para impedir a transmissão de agentes infecciosos para o receptor e minimizar qualquer risco potencial para a saúde pública.

3.2.1 — Estudos de farmacologia humana e de eficácia. — Os estudos de farmacologia humana devem incluir informações sobre o modo de acção previsto, a eficácia prevista com base em parâmetros justificados, a biodistribuição, a dose adequada, a programação e os métodos de administração ou modalidade de uso desejável para os estudos de eficácia.

Os estudos de farmacocinética convencionais podem não ser relevantes para certos medicamentos de terapia avançada. Por vezes, os estudos realizados com voluntários saudáveis não são viáveis e o estabelecimento da dose e da cinética será difícil de determinar nos ensaios clínicos. É necessário, no entanto, estudar a distribuição e o comportamento *in vivo* do medicamento, incluindo a proliferação e a função das células a longo prazo, bem como a extensão e distribuição do medicamento genético e a duração da expressão genética desejada. Devem ser usados ensaios adequados e, se necessário, estes devem ser desenvolvidos para permitir o rastreio no corpo humano do medicamento celular ou da célula que expressa o gene desejado e para controlar a função das células que foram administradas ou transfectadas.

A avaliação da eficácia e segurança de um medicamento de terapia avançada deve incluir uma descrição e uma avaliação cuidadosas do procedimento terapêutico no seu conjunto, incluindo modos de administração especiais (tais como a transfecção de células *ex vivo*, a manipulação de células *in vitro* ou a utilização de técnicas intervencionais) e a análise dos possíveis regimes associados (incluindo tratamentos imunossuppressores, antivirais e citotóxicos).

Todo o procedimento deve ser testado em ensaios clínicos e descrito na informação sobre o medicamento.

3.2.2 — Segurança. — Serão consideradas as questões de segurança que resultam da imunidade ao medicamento ou às proteínas expressas, da imunorrejeição, da imunossupressão e da avaria dos dispositivos de imuno-isolação.

Certos medicamentos de terapia avançada genética e com células somáticas (por exemplo, medicamentos de terapia com células xenogénicas e certos medicamentos baseados na transferência genética) podem conter partículas e ou agentes infecciosos capazes de replicação. O doente pode ter de ser vigiado em caso de desenvolvimento de possíveis infecções e ou de sequelas patológicas durante as fases anterior e ou posterior à autorização; esta vigilância pode ter de ser alargada aos contactos directos do doente, incluindo os profissionais de cuidados de saúde.

O risco de contaminação por agentes potencialmente transmissíveis não pode ser totalmente eliminado na utilização de certos medicamentos de terapia com células somáticas e de certos medicamentos produzidos por transferência genética. O risco pode ser minimizado, no entanto, por medidas adequadas, conforme descrito no módulo n.º 3.

As medidas incluídas no processo de produção devem ser complementadas por métodos de ensaio assistidos, processos de controlo da qualidade e por métodos de vigilância apropriados, que devem ser descritos no módulo n.º 5.

O uso de certos medicamentos de terapia avançada com células somáticas pode ter de se limitar, temporária

ou permanentemente, a estabelecimentos que tenham uma experiência e instalações devidamente documentadas para permitir um acompanhamento adequado da segurança dos pacientes. Pode ser necessária uma abordagem semelhante para certos medicamentos de terapia genética a que está associado um risco potencial de agentes infecciosos capazes de replicação.

Se relevante, devem ser igualmente considerados e abordados no pedido os aspectos de vigilância a longo prazo relativamente ao desenvolvimento de complicações tardias.

Se aplicável, o requerente deve apresentar um plano detalhado de gestão dos riscos que abranja os dados clínicos e laboratoriais do paciente, os dados epidemiológicos emergentes e, se pertinente, os dados provenientes de arquivos de amostras de tecidos do dador e do receptor. Este sistema é necessário para garantir a rastreabilidade do medicamento e uma resposta rápida a padrões suspeitos de acontecimentos adversos.

4 — Declaração específica sobre medicamentos de xenotransplantação

Para efeitos do presente anexo, por xenotransplantação entende-se qualquer procedimento que envolva

o transplante, o implante ou a perfusão num receptor humano de tecidos ou órgãos vivos retirados de animais, ou de fluidos, células, tecidos ou órgãos do corpo humano que entraram em contacto *ex vivo* com células, tecidos ou órgãos animais vivos.

Deve ser dado ênfase especial aos materiais de base.

A este respeito devem ser fornecidas, de acordo com directrizes específicas, informações pormenorizadas relativas aos seguintes aspectos:

- Origem dos animais;
- Produção e cuidados animais;
- Animais geneticamente modificados [métodos de criação, caracterização das células transgénicas, natureza do gene inserido ou cortado (*knock out*)];
- Medidas para prevenir e controlar infecções nos animais de origem/dadores;
- Testes de detecção de agentes infecciosos;
- Instalações;
- Controlo dos materiais de base e das matérias-primas;
- Rastreabilidade.