

REGULAMENTO (CE) N.º 1394/2007 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

de 13 de Novembro de 2007

relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004

(Texto relevante para efeitos do EEE)

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

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

Tendo em conta a proposta da Comissão,

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

Após consulta ao Comité das Regiões,

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

Considerando o seguinte:

- (1) Os novos progressos científicos no domínio da biotecnologia celular e molecular levaram ao desenvolvimento de terapias avançadas, como a terapia genética, a terapia com células somáticas e a engenharia de tecidos. Este domínio incipiente da biomedicina oferece novas oportunidades para o tratamento de doenças e disfunções do corpo humano.
- (2) Uma vez que os produtos de terapia avançada são apresentados como tendo propriedades que permitem tratar ou prevenir doenças no ser humano ou que podem ser usados ou administrados no ser humano, tendo em vista a reconstituição, a correcção ou a modificação de funções fisiológicas através do seu modo de acção principal que é de natureza farmacológica, imunológica ou metabólica, tais produtos são medicamentos biológicos na acepção do anexo I da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (3), conjugado com a definição de medicamento constante do n.º 2 do seu artigo 1.º Assim, toda a regulamentação em matéria da produção, distribuição e utilização desses produtos deve ter por objectivo essencial garantir a protecção da saúde pública.
- (3) Por razões de clareza, é necessário que os produtos terapêuticos complexos tenham uma definição jurídica exacta. Os medicamentos da terapia genética e da terapia com

células somáticas foram definidos no anexo I da Directiva 2001/83/CE, mas continua por estabelecer uma definição jurídica para produtos de engenharia de tecidos. Sempre que os produtos se baseiem em células ou tecidos viáveis, a acção farmacológica, imunológica ou metabólica deverá ser considerada o principal modo de acção. Convém, igualmente, clarificar que os produtos que não preenchem a definição de medicamento, designadamente os produtos constituídos exclusivamente por materiais não viáveis que actuam primariamente por meios físicos, não podem ser, por definição, medicamentos de terapia avançada.

- (4) De acordo com a Directiva 2001/83/CE e as directivas relativas aos dispositivos médicos, a base para decidir qual o regime regulamentar aplicável a combinações de medicamentos e dispositivos médicos é o principal modo de acção do produto combinado. Todavia, a complexidade dos medicamentos combinados de terapia avançada que contêm células ou tecidos viáveis requer uma abordagem específica. No caso destes produtos, independentemente do papel do dispositivo médico, a acção farmacológica, imunológica ou metabólica das células ou tecidos em causa deverá ser considerada o principal modo de acção do produto combinado. Tais produtos combinados deverão ser sempre regulados pelo presente regulamento.
- (5) Devido à novidade, à complexidade e à especificidade técnica dos medicamentos de terapia avançada, são necessárias regras harmonizadas e especialmente adaptadas, a fim de assegurar a livre circulação desses produtos dentro da Comunidade e o funcionamento eficaz do mercado interno no sector da biotecnologia.
- (6) O presente regulamento constitui uma *lex specialis*, que estabelece disposições adicionais relativamente às da Directiva 2001/83/CE. O presente regulamento deverá ter por objectivo regular os medicamentos de terapia avançada destinados a ser colocados no mercado dos Estados-Membros e preparados industrialmente ou em cujo fabrico intervenha um processo industrial, de acordo com o âmbito geral de aplicação da legislação farmacêutica comunitária consagrado no título II da Directiva 2001/83/CE. Os medicamentos de terapia avançada preparados numa base não rotineira, de acordo com normas de qualidade específicas e utilizados no mesmo Estado-Membro, num hospital, sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico, a fim de executar uma receita médica individual para um medicamento especificamente concebido para um doente determinado, deverão ser excluídos do âmbito de aplicação do presente regulamento, assegurando-se simultaneamente que as normas comunitárias de qualidade e segurança não sejam prejudicadas.

(1) JO C 309 de 16.12.2006, p. 15.

(2) Parecer do Parlamento Europeu de 25 de Abril de 2007 (ainda não publicado no Jornal Oficial) e Decisão do Conselho de 30 de Outubro de 2007.

(3) JO L 311 de 28.11.2001, p. 67. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1901/2006 (JO L 378 de 27.12.2006, p. 1).

- (7) A legislação sobre os medicamentos de terapia avançada a nível comunitário não deverá interferir com as decisões tomadas pelos Estados-Membros quanto à possibilidade de se utilizar qualquer tipo de células de origem humana, como as células estaminais embrionárias, ou células de origem animal. Não deverá também afectar a aplicação de legislação nacional que proíba ou restrinja a venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos que contêm, sejam constituídos ou derivem dessas células.
- (8) O presente regulamento respeita os direitos fundamentais e observa os princípios reflectidos na Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia e tem igualmente em conta a Convenção do Conselho da Europa para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina.
- (9) Os restantes medicamentos da biotecnologia moderna actualmente regulamentados a nível comunitário estão já sujeitos a um procedimento de autorização centralizado, que envolve uma única avaliação científica da qualidade, da segurança e da eficácia do produto, efectuada seguindo os mais elevados padrões pela Agência Europeia de Medicamentos, instituída pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário ⁽¹⁾ (a seguir designada «Agência»). Este procedimento deverá também ser obrigatório para os medicamentos de terapia avançada, a fim de ultrapassar a escassez de conhecimentos especializados na Comunidade, assegurar um elevado nível de avaliação científica destes medicamentos na Comunidade, preservar a confiança dos doentes e dos profissionais de saúde nessa avaliação e facilitar o acesso dessas tecnologias inovadoras ao mercado comunitário.
- (10) A avaliação de medicamentos de terapia avançada exige frequentemente conhecimentos especializados muito específicos, que ultrapassam o domínio farmacêutico tradicional e abrangem áreas que estão na fronteira com outros sectores, como a biotecnologia e os dispositivos médicos. Por este motivo, convém criar, no âmbito da Agência, um Comité das Terapias Avançadas, que deverá ser responsável pela elaboração de um projecto de parecer sobre a qualidade, a segurança e a eficácia de cada medicamento de terapia avançada, para aprovação final pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência. Além disso, o Comité das Terapias Avançadas deverá ser consultado na avaliação de outros medicamentos que requeiram conhecimentos científicos especializados no âmbito da sua esfera de competências.
- (11) O Comité das Terapias Avançadas deverá congrega os melhores conhecimentos especializados disponíveis em matéria de medicamentos de terapia avançada na Comunidade. A composição do Comité das Terapias Avançadas deverá assegurar a cobertura adequada das áreas científicas relevantes para as terapias avançadas, incluindo a terapia genética, a terapia celular, a engenharia de tecidos, os dispositivos médicos, a farmacovigilância e a ética. Deverão também estar representados as associações de doentes e os clínicos com experiência científica em medicamentos de terapia avançada.
- (12) Para garantir a coerência científica e a eficiência do sistema, a Agência deverá assegurar a coordenação entre o Comité das Terapias Avançadas e os outros comités, grupos consultivos e grupos de trabalho da Agência, nomeadamente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano, o Comité dos Medicamentos Órfãos e o Grupo de Trabalho dos Pareceres Científicos.
- (13) Os medicamentos de terapia avançada deverão estar sujeitos aos mesmos princípios regulamentares que outros tipos de medicamentos da biotecnologia. Todavia, os requisitos técnicos, em especial o tipo e o nível de qualidade, de dados pré-clínicos e clínicos necessários para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do produto podem ser altamente específicos. Embora já estejam contemplados no anexo I da Directiva 2001/83/CE no que se refere aos medicamentos da terapia genética e aos medicamentos da terapia com células somáticas, é necessário estabelecer esses requisitos para os produtos de engenharia de tecidos. Isto deverá ser feito por um procedimento que permita uma flexibilidade suficiente, de modo a integrar facilmente a rápida evolução da ciência e da tecnologia.
- (14) A Directiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾ estabelece normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana. O presente regulamento não deverá derogar aos princípios básicos estabelecidos na Directiva 2004/23/CE, mas sim complementá-los com requisitos suplementares, se for caso disso. Caso os medicamentos de terapia avançada contenham tecidos ou células de origem humana, a Directiva 2004/23/CE deverá aplicar-se apenas no que se refere à dádiva, à colheita e à análise, visto que os demais aspectos estão cobertos pelo presente regulamento.
- (15) No que respeita à dádiva de células e tecidos de origem humana, deverão ser respeitados, designadamente, os princípios do anonimato do dador e do receptor, do altruísmo do dador e da solidariedade entre o dador e o receptor. Por uma questão de princípio, os tecidos ou células de origem humana contidos nos medicamentos de terapia avançada deverão ser colhidos de dádivas voluntárias e não remuneradas. Os Estados-Membros deverão ser instados a aprovar todas as medidas necessárias para encorajar um forte envolvimento público e do sector não lucrativo na colheita de dádivas de células e tecidos de origem humana, dado que as dádivas voluntárias e não remuneradas de tecidos e células podem contribuir para normas elevadas de segurança para tecidos e células e, por conseguinte, para a protecção da saúde humana.

⁽¹⁾ JO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Regulamento alterado pelo Regulamento (CE) n.º 1901/2006.

⁽²⁾ JO L 102 de 7.4.2004, p. 48.

- (16) Os ensaios clínicos dos medicamentos de terapia avançada deverão ser conduzidos em conformidade com os princípios globais e os requisitos éticos estabelecidos na Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano ⁽¹⁾. Todavia, a Directiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de Abril de 2005, que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos ⁽²⁾ deverá ser adaptada através do estabelecimento de regras concebidas para ter plenamente em conta as características técnicas específicas dos medicamentos de terapia avançada.
- (17) O fabrico de medicamentos de terapia avançada deverá respeitar os princípios das boas práticas de fabrico, tal como estabelecidos na Directiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de Outubro de 2003, que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano ⁽³⁾, e adaptados, sempre que necessário, para reflectir a natureza específica desses produtos. Deverão, igualmente, ser elaboradas orientações específicas para os medicamentos de terapia avançada, de modo a reflectirem adequadamente o carácter específico do seu processo de fabrico.
- (18) Os medicamentos de terapia avançada podem incorporar dispositivos médicos ou dispositivos médicos implantáveis activos. Esses dispositivos deverão respeitar os requisitos essenciais estabelecidos, respectivamente, na Directiva 93/42/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1993, relativa aos dispositivos médicos ⁽⁴⁾, e na Directiva 90/385/CEE do Conselho, de 20 de Junho de 1990, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos dispositivos medicinais implantáveis activos ⁽⁵⁾, a fim de garantir um nível adequado de qualidade e segurança. Os resultados da avaliação do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável activo por um organismo notificado, em conformidade com as directivas acima referidas, deverão ser reconhecidos pela Agência na avaliação de um medicamento combinado de terapias avançadas realizada ao abrigo do presente regulamento.
- (19) Os requisitos da Directiva 2001/83/CE respeitantes ao resumo das características dos produtos, à rotulagem e ao folheto informativo deverão ser adaptados às especificidades técnicas dos medicamentos de terapia avançada através do estabelecimento de regras específicas relativas a esses produtos. Essas regras deverão respeitar plenamente o direito que assiste aos doentes de conhecer a origem das células ou dos tecidos utilizados na preparação de medicamentos de terapia avançada, salvaguardando simultaneamente o anonimato dos dadores.
- (20) O acompanhamento da eficácia e de reacções adversas constitui um aspecto fundamental do regulamento relativo aos medicamentos de terapia avançada. O requerente deverá, por esse motivo, especificar, no seu pedido de autorização de introdução no mercado, se estão previstas medidas para assegurar esse acompanhamento e, se tal for o caso, quais são essas medidas. Caso se justifique por motivos de saúde pública, deverá exigir-se igualmente ao titular da autorização de introdução no mercado que instaure um sistema adequado de gestão do risco, a fim de fazer face aos riscos associados aos medicamentos de terapia avançada.
- (21) Para a aplicação do presente regulamento, são necessárias orientações que deverão ser elaboradas pela Agência ou pela Comissão. A consulta aberta a todos os interessados, em particular as autoridades dos Estados-Membros e o sector industrial, deverá ser levada a cabo a fim de agrupar as competências limitadas neste domínio e garantir a proporcionalidade. As orientações relativas às boas práticas clínicas e às boas práticas de fabrico deverão ser estabelecidas com a maior brevidade possível, de preferência durante o primeiro ano após a entrada em vigor e antes da data de aplicação do presente regulamento.
- (22) É essencial um sistema que permita efectuar a rastreabilidade total do doente, bem como do produto e seus materiais de base, a fim de controlar a segurança dos medicamentos de terapia avançada. O estabelecimento e a manutenção desse sistema deverão fazer-se de modo a assegurar a coerência e a compatibilidade com os requisitos de rastreabilidade estabelecidos na Directiva 2004/23/CE, relativa aos tecidos e células de origem humana, e na Directiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Janeiro de 2003, que estabelece normas de qualidade e segurança em relação à colheita, análise, processamento, armazenamento e distribuição de sangue humano e de componentes sanguíneos ⁽⁶⁾. O sistema de rastreabilidade deverá também respeitar as disposições da Directiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Outubro de 1995, relativa à protecção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados ⁽⁷⁾.
- (23) Uma vez que, neste domínio, a ciência evolui muito rapidamente, as empresas que desenvolvem medicamentos de terapia avançada deverão poder solicitar à Agência aconselhamento científico, incluindo sobre actividades pós-autorização. Como incentivo, a taxa aplicável a esse aconselhamento científico deverá ser mantida a um nível mínimo para as pequenas e médias empresas e ser igualmente reduzida para outros requerentes.

(1) JO L 121 de 1.5.2001, p. 34. Directiva alterada pelo Regulamento (CE) n.º 1901/2006.

(2) JO L 91 de 9.4.2005, p. 13.

(3) JO L 262 de 14.10.2003, p. 22.

(4) JO L 169 de 12.7.1993, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 247 de 21.9.2007, p. 21).

(5) JO L 189 de 20.7.1990, p. 17. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2007/47/CE.

(6) JO L 33 de 8.2.2003, p. 30.

(7) JO L 281 de 23.11.1995, p. 31. Directiva alterada pelo Regulamento n.º 1882/2003 (JO L 284 de 31.10.2003, p. 1).

- (24) Deverá atribuir-se à Agência competência para formular recomendações científicas sobre se um determinado produto baseado em genes, células ou tecidos respeita os critérios científicos que definem os medicamentos de terapia avançada, a fim de se resolverem, o mais rapidamente possível, questões de fronteira com outros domínios, como o dos cosméticos ou dos dispositivos médicos, susceptíveis de surgirem à medida que a ciência evolui. Tendo em conta os conhecimentos únicos de que dispõe, o Comité das Terapias Avançadas deverá desempenhar um papel essencial na prestação desse aconselhamento.
- (25) Os estudos necessários para demonstrar a qualidade e a segurança não clínica dos medicamentos de terapia avançada são frequentemente realizados por pequenas e médias empresas. Como incentivo à realização desses estudos, deverá ser criado um sistema de avaliação e de certificação, pela Agência, dos dados deles resultantes, independentemente de qualquer pedido de autorização de introdução no mercado. Ainda que a certificação não seja juridicamente vinculativa, este sistema deverá também destinar-se a facilitar a avaliação de qualquer pedido futuro de ensaios clínicos e de autorização de introdução no mercado que se baseie nos mesmos dados.
- (26) A fim de ter em conta os desenvolvimentos científicos e técnicos, deverá ser atribuída competência à Comissão para adoptar as alterações necessárias respeitantes aos requisitos técnicos de pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos de terapia avançada, ao resumo das características do produto, à rotulagem e ao folheto informativo. A Comissão deverá assegurar a disponibilização imediata das informações relevantes aos interessados.
- (27) Deverão ser estabelecidas disposições para que seja elaborado um relatório sobre a execução do presente regulamento após a experiência adquirida, com particular destaque para os diferentes tipos de medicamentos de terapia avançada autorizados.
- (28) Foram tidos em conta os pareceres do Comité Científico dos Medicamentos e dos Dispositivos Médicos respeitantes à engenharia de tecidos e do Grupo Europeu de Ética para as Ciências e as Novas Tecnologias, bem como a experiência internacional neste domínio.
- (29) As medidas necessárias à execução do presente regulamento devem ser aprovadas nos termos da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ⁽¹⁾.
- (30) Em especial, deverá ser atribuída competência à Comissão para aprovar alterações aos anexos I a IV do presente regulamento e ao anexo I da Directiva 2001/83/CE. Atendendo a que têm alcance geral e se destinam a alterar elementos

não essenciais do presente regulamento e da Directiva 2001/83/CE, essas medidas devem ser aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo previsto no artigo 5.º-A da Decisão 1999/468/CE. Dado serem essenciais para o bom funcionamento de todo o quadro regulamentar, estas medidas deverão ser aprovadas com a maior brevidade possível.

- (31) A Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 deverão, por conseguinte, ser alterados em conformidade,

ADOPTARAM O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO 1

OBJECTO E DEFINIÇÕES

Artigo 1.º

Objecto

O presente regulamento estabelece as regras específicas respeitantes à autorização, à fiscalização e à farmacovigilância dos medicamentos de terapia avançada.

Artigo 2.º

Definições

1. Além das definições constantes do artigo 1.º da Directiva 2001/83/CE e das alíneas a) a l) e o) a q) do artigo 3.º da Directiva 2004/23/CE, para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- a) «Medicamento de terapia avançada», qualquer um dos medicamentos para uso humano a seguir indicados:
- um medicamento de terapia genética, tal como definido na parte IV do anexo I da Directiva 2001/83/CE,
 - um medicamento de terapia com células somáticas, tal como definido na parte IV do anexo I da Directiva 2001/83/CE,
 - um produto de engenharia de tecidos, tal como definido na alínea b);
- b) «Produto de engenharia de tecidos», um produto que:
- contenha ou seja constituído por tecidos ou células de engenharia, e
 - seja apresentado como dispendo de propriedades para regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano ou seja utilizado ou administrado em seres humanos com o objectivo de regenerar, reconstituir ou substituir um tecido humano.

Um produto de engenharia de tecidos pode conter células ou tecidos de origem humana ou animal ou de ambas as origens. As células ou os tecidos podem ser viáveis ou não viáveis. Pode também conter outras substâncias, como produtos celulares, biomoléculas, biomateriais, substâncias químicas, suportes ou matrizes.

⁽¹⁾ JO L 184 de 17.7.1999, p. 23. Decisão alterada pela Decisão 2006/512/CE (JO L 200 de 22.7.2006, p. 11).

São excluídos da presente definição os produtos que contêm ou sejam constituídos exclusivamente por células e/ou tecidos de origem humana ou animal não viáveis, que não contenham quaisquer células ou tecidos viáveis e cujo principal modo de acção não seja obtido através de uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica.

c) Células ou tecidos são considerados «de engenharia», se preencherem, pelo menos, uma das seguintes condições:

- terem sido sujeitos a manipulação substancial, por forma a obter características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a regeneração, reparação ou substituição pretendidas. As manipulações enumeradas no anexo I, em especial, não são consideradas substanciais,
- não se destinarem a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador;

d) «Medicamento combinado de terapia avançada», um medicamento de terapia avançada que preencha as seguintes condições:

- incorpore, como parte integrante do produto, um ou mais dispositivos médicos na acepção da alínea a) do n.º 2 do artigo 1.º da Directiva 93/42/CEE ou um ou mais dispositivos médicos implantáveis activos na acepção da alínea c) do n.º 2 do artigo 1.º da Directiva 90/385/CEE, e
- a sua estrutura celular ou tecidual contenha células ou tecidos viáveis, ou
- a sua estrutura celular ou tecidual que contenha células ou tecidos não viáveis seja susceptível de actuar no corpo humano através de um modo de acção que possa considerar-se principal em relação aos referidos dispositivos.

2. Se um produto contiver células ou tecidos viáveis, a acção farmacológica, imunológica ou metabólica dessas células ou tecidos deve ser considerada como o principal modo de acção do produto.

3. Considera-se que um medicamento de terapia avançada que contenha células ou tecidos autólogos (provenientes do próprio doente) e alogénicos (provenientes de outro ser humano) se destina a uma utilização alogénica.

4. Um produto abrangido pela definição de produto de engenharia de tecidos e pela definição de medicamento de terapia com células somáticas considera-se um produto de engenharia de tecidos.

5. Um produto susceptível de ser abrangido pela definição de:

- medicamento de terapia com células somáticas ou produto de engenharia de tecidos, e
- medicamento de terapia genética,

considera-se um medicamento de terapia genética.

CAPÍTULO 2

REQUISITOS RELATIVOS À AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Artigo 3.º

Dádiva, colheita e análise

Se um medicamento de terapia avançada contiver células ou tecidos de origem humana, a dádiva, a colheita e a análise dessas células ou tecidos devem ser realizadas em conformidade com a Directiva 2004/23/CE.

Artigo 4.º

Ensaio clínico

1. As regras estabelecidas no n.º 7 do artigo 6.º e nos n.ºs 4 e 6 do artigo 9.º da Directiva 2001/20/CE respeitantes a medicamentos de terapia genética e de terapia com células somáticas aplicam-se aos produtos de engenharia de tecidos.

2. Após consulta da Agência, a Comissão deve elaborar orientações pormenorizadas sobre boas práticas clínicas que sejam específicas de medicamentos de terapia avançada.

Artigo 5.º

Boas práticas de fabrico

A Comissão deve, após consulta da Agência, elaborar orientações pormenorizadas que sejam consentâneas com os princípios de boas práticas de fabrico e específicas de medicamentos de terapia avançada.

Artigo 6.º

Questões específicas relativas aos dispositivos médicos

1. Um dispositivo médico que faça parte de um medicamento combinado de terapia avançada deve cumprir os requisitos essenciais estabelecidos no anexo I da Directiva 93/42/CEE.

2. Um dispositivo médico implantável activo que faça parte de um medicamento combinado de terapia avançada deve cumprir os requisitos essenciais estabelecidos no anexo I da Directiva 90/385/CEE.

Artigo 7.º

Requisitos específicos de medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos

Além dos requisitos estabelecidos no n.º 1 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, os pedidos de autorização de medicamentos de terapia avançada que contenham dispositivos médicos, biomateriais, suportes ou matrizes devem incluir uma descrição das características físicas e desempenho do produto e uma descrição dos métodos de concepção do produto, em conformidade com o anexo I da Directiva 2001/83/CE.

CAPÍTULO 3

**PROCEDIMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO***Artigo 8.º***Procedimento de avaliação**

1. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve consultar o Comité das Terapias Avançadas sobre qualquer avaliação científica de medicamentos de terapia avançada necessária para elaborar os pareceres científicos referidos nos n.ºs 2 e 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004. O Comité das Terapias Avançadas deve ser igualmente consultado em caso de revisão de um parecer, nos termos do n.º 2 do artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

2. Ao elaborar um projecto de parecer para aprovação final pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano, o Comité das Terapias Avançadas deve procurar obter um consenso científico. Se não for possível alcançar tal consenso, o Comité das Terapias Avançadas deve adoptar a posição da maioria dos seus membros. O projecto de parecer deve mencionar as posições divergentes e as razões em que se fundamentam.

3. O projecto de parecer formulado pelo Comité das Terapias Avançadas ao abrigo do n.º 1 deve ser transmitido ao presidente do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, em tempo oportuno, de modo a assegurar o respeito do prazo estabelecido no n.º 3 do artigo 6.º ou no n.º 2 do artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

4. Se o parecer científico sobre um medicamento de terapia avançada, elaborado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano ao abrigo dos n.ºs 2 e 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, não estiver em conformidade com o projecto de parecer do Comité das Terapias Avançadas, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano deve anexar ao seu parecer uma explicação detalhada das razões científicas para as diferenças.

5. A Agência deve estabelecer procedimentos específicos para a aplicação dos n.ºs 1 a 4.

*Artigo 9.º***Medicamentos combinados de terapia avançada**

1. No caso de um medicamento combinado de terapia avançada, a totalidade do produto deve ser submetida a avaliação final pela Agência.

2. O pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento combinado de terapia avançada deve incluir a demonstração de conformidade com os requisitos essenciais referidos no artigo 6.º

3. O pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento combinado de terapia avançada deve incluir, caso estejam disponíveis, os resultados da avaliação, por um organismo notificado em conformidade com a Directiva 93/42/CEE ou a Directiva 90/385/CEE, do dispositivo médico ou do dispositivo médico implantável activo.

A Agência deve reconhecer os resultados dessa avaliação quando avaliar o medicamento em causa.

A Agência pode solicitar ao organismo notificado pertinente que transmita todas as informações relacionadas com os resultados da avaliação por ele efectuada. O organismo notificado deve transmitir as informações no prazo de um mês.

Se o pedido não incluir os resultados da avaliação, a Agência deve solicitar um parecer sobre a conformidade do dispositivo médico com o anexo I da Directiva 93/42/CEE ou o anexo 1 da Directiva 90/385/CEE a um organismo notificado identificado em colaboração com o requerente, a menos que o Comité das Terapias Avançadas, com base nos pareceres dos seus peritos para dispositivos médicos, decida que não é necessário o envolvimento de um organismo notificado.

CAPÍTULO 4

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO***Artigo 10.º***Resumo das características do produto**

Em derrogação ao artigo 11.º da Directiva 2001/83/CE, o resumo das características do produto, no tocante aos medicamentos de terapia avançada, deve conter as informações constantes do anexo II do presente regulamento, pela ordem aí indicada.

*Artigo 11.º***Rotulagem da embalagem exterior/acondicionamento
primário**

Em derrogação ao artigo 54.º e ao n.º 1 do artigo 55.º da Directiva 2001/83/CE, as informações enumeradas no anexo III do presente regulamento devem constar da embalagem exterior dos medicamentos de terapia avançada ou, quando não existir embalagem exterior, do acondicionamento primário.

*Artigo 12.º***Acondicionamento primário especial**

Além das informações mencionadas nos n.ºs 2 e 3 do artigo 55.º da Directiva 2001/83/CE, devem ainda constar do acondicionamento primário dos medicamentos de terapia avançada as seguintes informações:

- a) Os códigos únicos da dádiva e do produto, tal como referido no n.º 2 do artigo 8.º da Directiva 2004/23/CE;
- b) No caso de medicamentos de terapia avançada para utilização autóloga, o identificador único do doente e a menção «Apenas para fins autólogos».

Artigo 13.º**Folheto informativo**

1. Em derrogação ao n.º 1 do artigo 59.º da Directiva 2001/83/CE, os folhetos informativos dos medicamentos de terapia avançada devem ser redigidos em conformidade com o resumo das características do produto e incluir as informações enumeradas no anexo IV do presente regulamento, pela ordem aí indicada.

2. O folheto informativo deve reflectir os resultados de consultas a grupos-alvo de doentes, a fim de assegurar a sua legibilidade, clareza e facilidade de utilização.

CAPÍTULO 5

REQUISITOS PÓS-AUTORIZAÇÃO**Artigo 14.º****Acompanhamento da eficácia e das reacções adversas e gestão do risco pós-autorização**

1. Além dos requisitos de farmacovigilância estabelecidos nos artigos 21.º a 29.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o requerente deve pormenorizar, no pedido de autorização de introdução no mercado, as medidas previstas para assegurar o acompanhamento da eficácia e das reacções adversas dos medicamentos de terapia avançada.

2. Quando houver um motivo de especial preocupação, a Comissão, mediante parecer da Agência, deve exigir, como parte da autorização de introdução no mercado, a criação de um sistema de gestão do risco concebido para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados com medicamentos de terapia avançada, incluindo uma avaliação da eficácia desse sistema, ou a realização, por parte do titular da autorização de introdução no mercado, de estudos específicos pós-introdução no mercado e a submissão desses estudos à apreciação da Agência.

A Agência pode ainda solicitar a apresentação de relatórios suplementares sobre a avaliação da eficácia de qualquer sistema de gestão do risco e dos resultados de quaisquer estudos realizados nesse contexto.

A avaliação da eficácia de qualquer sistema de gestão do risco e os resultados de quaisquer estudos realizados devem ser incluídos nos relatórios periódicos actualizados de segurança, referidos no n.º 3 do artigo 24.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

3. Caso a Agência considere que o titular da autorização de introdução no mercado não cumpriu os requisitos referidos no n.º 2, deve desse facto informar imediatamente a Comissão.

4. A Agência deve elaborar orientações pormenorizadas relativas à aplicação dos n.ºs 1, 2 e 3.

5. Caso ocorram incidentes ou reacções adversas graves referentes a um medicamento combinado de terapia avançada, a Agência informa do facto as autoridades nacionais competentes responsáveis pela aplicação das Directivas 90/385/CEE, 93/42/CEE e 2004/23/CE.

Artigo 15.º**Rastreabilidade**

1. O titular de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de terapia avançada deve criar e manter um sistema que assegure a rastreabilidade do produto em causa e dos respectivos materiais de base e matérias-primas, incluindo todas as substâncias que entram em contacto com as células ou tecidos que possa conter, ao longo do seu percurso desde a origem, passando pelo fabrico, embalagem, armazenagem e transporte, até à entrega ao hospital, à instituição ou ao consultório particular onde o produto é utilizado.

2. O hospital, instituição ou consultório particular onde o medicamento de terapia avançada é utilizado deve estabelecer e manter um sistema de rastreabilidade de doentes e de produtos. Esse sistema deve ser suficientemente pormenorizado para permitir relacionar cada produto com o doente a quem foi administrado e vice-versa.

3. Quando um medicamento de terapia avançada contiver células ou tecidos de origem humana, o titular da autorização de introdução no mercado, bem como o hospital, a instituição ou o consultório particular onde o produto é utilizado, devem assegurar que os sistemas de rastreabilidade estabelecidos em conformidade com os n.ºs 1 e 2 do presente artigo são complementares e compatíveis com os requisitos estabelecidos nos artigos 8.º e 14.º da Directiva 2004/23/CE, no que respeita às células e aos tecidos de origem humana com excepção de células sanguíneas, e nos artigos 14.º e 24.º da Directiva 2002/98/CE, no que respeita às células sanguíneas humanas.

4. O titular da autorização de introdução no mercado deve conservar os dados referidos no n.º 1 durante, pelo menos, 30 anos após o termo do prazo de validade do produto ou durante um período mais longo, caso a Comissão o requeira como condição da autorização de introdução no mercado.

5. Em caso de falência ou liquidação do titular da autorização de introdução no mercado e na eventualidade de a autorização de introdução no mercado não ser transferida para outra entidade jurídica, os dados referidos no n.º 1 devem ser transferidos para a Agência.

6. Caso a autorização de introdução no mercado seja suspensa, revogada ou retirada, o titular da autorização de introdução no mercado permanece sujeito às obrigações estabelecidas nos n.ºs 1, 3 e 4.

7. A Comissão deve elaborar orientações pormenorizadas quanto à aplicação dos n.ºs 1 a 6, em especial o tipo e a quantidade de dados referidos no n.º 1.

CAPÍTULO 6

INCENTIVOS**Artigo 16.º****Aconselhamento científico**

1. O requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado pode solicitar aconselhamento à Agência a respeito da estrutura e do funcionamento do sistema de farmacovigilância e de gestão do risco referido no artigo 14.º

2. Em derrogação ao n.º 1 do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho, de 10 de Fevereiro de 1995, relativo às taxas cobradas pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ⁽¹⁾, deve ser aplicada uma redução de 90 % às pequenas e médias empresas e de 65 % aos outros requerentes da taxa por parecer científico a pagar à Agência por qualquer aconselhamento prestado a respeito de um medicamento de terapia avançada em aplicação do n.º 1 do presente artigo e da alínea n) do n.º 1 do artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Artigo 17.º

Recomendação científica sobre a classificação como terapias avançadas

1. Qualquer requerente que desenvolva um produto baseado em genes, células ou tecidos pode solicitar uma recomendação científica à Agência tendo em vista determinar se o produto referido é abrangido, com fundamentação científica, pela definição de medicamento de terapia avançada. A Agência deve formular esta recomendação após consulta à Comissão e no prazo de 60 dias a contar da recepção do pedido.

2. A Agência deve publicar resumos das recomendações formuladas em conformidade com o n.º 1, após suprimir todas as informações comerciais de carácter confidencial.

Artigo 18.º

Certificação de dados sobre a qualidade e de dados não clínicos

As pequenas e médias empresas que desenvolverem um medicamento de terapia avançada podem submeter à apreciação da Agência todos os dados relevantes sobre a qualidade e, se disponíveis, os dados não clínicos relevantes exigidos em conformidade com os módulos 3 e 4 do anexo I da Directiva 2001/83/CE, para avaliação científica e certificação.

A Comissão deve estabelecer disposições respeitantes à avaliação e à certificação desses dados, pelo procedimento de regulamentação a que se refere o n.º 2 do artigo 26.º

Artigo 19.º

Redução da taxa aplicável à autorização de introdução no mercado

1. Em derrogação ao disposto no Regulamento (CE) n.º 297/95, a taxa aplicável à autorização de introdução no mercado é reduzida em 50 % se o requerente for um hospital ou uma pequena ou média empresa e puder provar que o medicamento de terapia avançada em causa representa um interesse específico de saúde pública para a Comunidade.

⁽¹⁾ JO L 35 de 15.2.1995, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1905/2005 (JO L 304 de 23.11.2005, p. 1).

2. O n.º 1 aplica-se igualmente às taxas cobradas pela Agência pelas actividades pós-autorização desenvolvidas no primeiro ano subsequente à concessão da autorização de introdução no mercado do medicamento de terapia avançada.

3. Aplicam-se os n.ºs 1 e 2 durante os períodos transitórios estabelecidos no artigo 29.º

CAPÍTULO 7

COMITÉ DAS TERAPIAS AVANÇADAS

Artigo 20.º

Comité das Terapias Avançadas

1. É instituído, no âmbito da Agência, o Comité das Terapias Avançadas.

2. Salvo disposição em contrário prevista no presente regulamento, o Regulamento (CE) n.º 726/2004 é aplicável ao Comité das Terapias Avançadas.

3. O director executivo da Agência deve assegurar a coordenação adequada entre o Comité das Terapias Avançadas e os outros comités da Agência, nomeadamente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano e o Comité dos Medicamentos Órfãos, respectivos grupos de trabalho e quaisquer outros grupos consultivos científicos.

Artigo 21.º

Composição do Comité das Terapias Avançadas

1. O Comité das Terapias Avançadas é composto pelos seguintes membros:

a) Cinco membros ou membros cooptados do Comité dos Medicamentos para Uso Humano de cinco Estados-Membros, cujos suplentes são propostos pelo Estado-Membro respectivo ou, no caso dos membros cooptados do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, identificados por este último com base nas indicações do membro cooptado correspondente. Estes cinco membros e respectivos suplentes são nomeados pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano;

b) Um membro e um suplente nomeados por cada Estado-Membro, cuja autoridade nacional competente não esteja representada entre os membros e os suplentes nomeados pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano;

c) Dois membros e dois suplentes nomeados pela Comissão, com base num convite público à manifestação de interesse e após consulta do Parlamento Europeu, a fim de representar os clínicos;

d) Dois membros e dois suplentes nomeados pela Comissão, com base num convite público à manifestação de interesse e após consulta do Parlamento Europeu, a fim de representar as associações de doentes.

Os suplentes representam e votam em nome dos membros na ausência destes.

2. Todos os membros do Comité das Terapias Avançadas devem ser escolhidos pelas suas qualificações científicas ou experiência em matéria de medicamentos de terapia avançada. Para efeitos do disposto na alínea b) do n.º 1, os Estados-Membros devem cooperar, sob a coordenação do director executivo da Agência, a fim de assegurarem que a composição final do Comité das Terapias Avançadas cubra, de forma adequada e equilibrada, as áreas científicas relevantes para as terapias avançadas, incluindo dispositivos médicos, engenharia de tecidos, terapia genética, terapia celular, biotecnologia, cirurgia, farmacovigilância, gestão do risco e ética.

Pelo menos dois membros e dois suplentes do Comité de Terapias Avançadas devem possuir competências científicas no domínio dos dispositivos médicos.

3. Os membros do Comité das Terapias Avançadas devem ser nomeados por um período renovável de três anos. Aquando das reuniões do Comité das Terapias Avançadas, podem fazer-se acompanhar de peritos.

4. O Comité das Terapias Avançadas deve eleger o seu presidente de entre os seus membros para um mandato de três anos, renovável uma vez.

5. Os nomes e as qualificações científicas de todos os membros do Comité são objecto de publicação pela Agência, em especial no seu sítio *web*.

Artigo 22.º

Conflitos de interesses

Além dos requisitos estabelecidos no artigo 63.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, os membros e os suplentes do Comité das Terapias Avançadas não devem ter interesses financeiros ou de outra natureza no sector da biotecnologia e no sector dos dispositivos médicos, que possam afectar a sua imparcialidade. Todos os interesses indirectos que possam estar relacionados com estes sectores devem ser introduzidos no registo referido no n.º 2 do artigo 63.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Artigo 23.º

Funções do Comité das Terapias Avançadas

O Comité das Terapias Avançadas desempenha as seguintes funções:

a) Formulação de projectos de parecer sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de terapia avançada para

aprovação final pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano e aconselhamento ao mesmo sobre todos os dados produzidos durante o desenvolvimento de tais produtos;

b) Aconselhamento, em aplicação do artigo 17.º, sobre a questão de saber se determinado produto é abrangido pela definição de medicamento de terapia avançada;

c) Aconselhamento, a pedido do Comité dos Medicamentos para Uso Humano, sobre qualquer medicamento que possa exigir, para a avaliação da sua qualidade, segurança ou eficácia, conhecimentos especializados numa das áreas científicas referidas no n.º 2 do artigo 21.º;

d) Aconselhamento sobre qualquer questão relacionada com medicamentos de terapia avançada, a pedido do director executivo da Agência ou da Comissão;

e) Assistência científica na elaboração de quaisquer documentos relacionados com o cumprimento dos objectivos do presente regulamento;

f) Disponibilização, a pedido da Comissão, de conhecimentos científicos especializados e aconselhamento científico para qualquer iniciativa comunitária relacionada com o desenvolvimento de medicamentos e terapias inovadores que requeiram conhecimentos especializados numa das áreas científicas referidas no n.º 2 do artigo 21.º;

g) Apoio aos procedimentos de aconselhamento científico referidos no artigo 16.º do presente regulamento e na alínea n) do n.º 1 do artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

CAPÍTULO 8

DISPOSIÇÕES GERAIS E FINAIS

Artigo 24.º

Adaptação dos anexos

Após consulta da Agência e pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 3 do artigo 26.º, a Comissão deve alterar os anexos I a IV, a fim de os adaptar à evolução científica e técnica.

Artigo 25.º

Relatório e revisão

Até 30 de Dezembro de 2012, a Comissão deve publicar um relatório geral sobre a aplicação do presente regulamento, do qual deverão constar informações exaustivas sobre os diferentes tipos de medicamentos de terapia avançada autorizados em aplicação do presente regulamento.

Nesse relatório, a Comissão deve avaliar igualmente o impacto do progresso técnico na aplicação do presente regulamento. Procede igualmente à revisão do âmbito de aplicação do presente regulamento, incluindo, em particular, o quadro regulamentar aplicável aos medicamentos combinados de terapia avançada.

Artigo 26.º

Procedimento de Comité

1. A Comissão é assistida pelo Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano criado pelo n.º 1 do artigo 121.º da Directiva 2001/83/CE.

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

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

3. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os n.ºs 1 a 4 do artigo 5.º-A e o artigo 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no seu artigo 8.º

Artigo 27.º

Alterações ao Regulamento (CE) n.º 726/2004

O Regulamento (CE) n.º 726/2004 é alterado do seguinte modo:

1. No primeiro parágrafo do n.º 1 do artigo 13.º, a primeira frase passa a ter a seguinte redacção:

«Sem prejuízo do disposto nos n.ºs 4 e 5 do artigo 4.º da Directiva 2001/83/CE, as autorizações de introdução no mercado concedidas em conformidade com o presente regulamento são válidas em toda a Comunidade;»

2. O artigo 56.º é alterado do seguinte modo:

a) Ao n.º 1, é aditada a seguinte alínea:

«d-A) O Comité das Terapias Avançadas;»

b) Na primeira frase do primeiro parágrafo do n.º 2, os termos «nas alíneas a) a d) do n.º 1» são substituídos por «nas alíneas a) a d-A) do n.º 1»;

3. O anexo é alterado do seguinte modo:

a) É aditado o seguinte ponto:

«1-A. Medicamentos de terapia avançada, tal como definidos no artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada (*).

(*) JO L 324 de 10.12.2007, p. 121.»

b) O segundo parágrafo do ponto 3 do anexo passa ter a seguinte redacção:

«Após 20 de Maio de 2008, a Comissão pode, após consulta da Agência, apresentar uma proposta adequada de alteração deste ponto, sobre a qual o Parlamento Europeu e o Conselho decidem nos termos do Tratado.»

Artigo 28.º

Alterações à Directiva 2001/83/CE

A Directiva 2001/83/CE é alterada do seguinte modo:

1. No artigo 1.º, é inserido o seguinte ponto:

«4-A) *Medicamento de terapia avançada*:

Produto definido no artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de Novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada (*).

(*) JO L 324 de 10.12.2007, p. 121.»

2. No artigo 3.º, é aditado o seguinte ponto:

«7. Aos medicamentos de terapia avançada, definidos no Regulamento (CE) n.º 1394/2007, preparados a título esporádico, de acordo com normas de qualidade específicas, e utilizados num hospital no mesmo Estado-Membro sob a responsabilidade profissional exclusiva de um médico, a fim de executar uma receita médica individual para um produto especificamente concebido para um doente determinado.

O fabrico destes produtos deve ser autorizado pela autoridade competente do Estado-Membro. Os Estados-Membros asseguram que os requisitos nacionais de rastreabilidade e farmacovigilância, bem como as normas de qualidade específicas referidas no presente ponto, sejam equivalentes aos estabelecidos a nível comunitário em relação aos medicamentos de terapia avançada para os quais é exigida autorização em aplicação do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (*).

(*) JO L 136 de 30.4.2004, p. 1. Regulamento alterado pelo Regulamento (CE) n.º 1901/2006 (JO L 378 de 27.12.2006, p. 1).»

3. Ao artigo 4.º, é aditado o seguinte número:

«5. Apresente directiva e todos os regulamentos nela referidos não prejudicam a aplicação de legislação nacional que proíba ou restrinja a utilização de qualquer tipo específico de células de origem humana ou animal, nem a venda, o fornecimento ou a utilização de medicamentos que contenham, sejam constituídos ou derivem dessas células por motivos não cobertos pela legislação comunitária acima referida. Os Estados-Membros devem comunicar à Comissão a legislação nacional em questão. A Comissão deve tornar essa informação acessível ao público através de um registo.»

4. No n.º 1 do artigo 6.º, o primeiro parágrafo passa a ter a seguinte redacção:

«Não pode ser introduzido um medicamento no mercado de um Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma autorização de introdução no mercado, em conformidade com a presente directiva, ou sem que tenha sido concedida uma autorização em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 em conjugação com o Regulamento (CE) n.º 1394/2007.»

Artigo 29.º

Período transitório

1. Os medicamentos de terapia avançada, distintos dos produtos de engenharia de tecidos, que se encontrem legalmente no mercado comunitário, em conformidade com a legislação nacional ou comunitária, em 30 de Dezembro de 2008, devem cumprir o disposto no presente regulamento até 30 de Dezembro de 2011.

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

Feito em Estrasburgo, em 13 de Novembro de 2007.

Pelo Parlamento Europeu
O Presidente
H.-G. PÖTTERING

Pelo Conselho
O Presidente
M. LOBO ANTUNES

2. Os produtos de engenharia de tecidos que se encontrem legalmente no mercado comunitário, em conformidade com a legislação nacional ou comunitária, em 30 de Dezembro de 2008, devem cumprir o disposto no presente regulamento até 30 de Dezembro de 2012.

3. Em derrogação ao disposto no n.º 1 do artigo 3.º do Regulamento (CE) n.º 297/95, a Agência não cobra qualquer taxa pelos pedidos de autorização dos medicamentos de terapia avançada mencionados nos n.ºs 1 e 2 do presente artigo.

Artigo 30.º

Entrada em vigor

O presente regulamento entra em vigor vinte dias após a sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

É aplicável a partir de 30 de Dezembro de 2008.

ANEXO I

Manipulações referidas no artigo 2.º, n.º 1, alínea c), primeiro travessão

- corte,
 - trituração,
 - moldagem,
 - centrifugação,
 - imersão em soluções antibióticas ou antimicrobianas,
 - esterilização,
 - irradiação,
 - separação, concentração ou purificação de células,
 - filtração,
 - liofilização,
 - congelação,
 - criopreservação,
 - vitrificação.
-

ANEXO II

Resumo das características do produto referido no artigo 10.º

1. Nome do medicamento.
2. Composição do produto:
 - 2.1. Descrição geral do produto, se necessário com desenhos e fotografias explicativos;
 - 2.2. Composição qualitativa e quantitativa em termos das substâncias activas e de outros constituintes do produto, cujo conhecimento seja essencial para a utilização, a administração ou a implantação correctas do produto. Se o produto contiver células ou tecidos, deve ser fornecida uma descrição pormenorizada dessas células ou tecidos e da sua origem específica, incluindo as espécies animais nos casos de origem não humana.

Para uma lista de excipientes, ver o ponto 6.1.
3. Forma farmacéutica.
4. Informações clínicas:
 - 4.1. Indicações terapêuticas;
 - 4.2. Posologia e instruções pormenorizadas de uso, aplicação, implantação ou administração para adultos e, quando adequado, crianças ou outros grupos especiais, se necessário com desenhos e fotografias explicativos;
 - 4.3. Contra-indicações;
 - 4.4. Advertências especiais e precauções de utilização, incluindo as precauções especiais que devem tomar as pessoas que manuseiam esses produto se os administram ou implantam nos doentes, bem como todas as precauções a tomar pelo doente;
 - 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção;
 - 4.6. Utilização durante a gravidez e a lactação;
 - 4.7. Efeitos sobre a capacidade de condução e de utilização de máquinas;
 - 4.8. Efeitos indesejáveis;
 - 4.9. Sobredosagem (sintomas, medidas de urgência).
5. Propriedades farmacológicas:
 - 5.1. Propriedades farmacodinâmicas;
 - 5.2. Propriedades farmacocinéticas;
 - 5.3. Dados de segurança pré-clínica.
6. Informações sobre a qualidade:
 - 6.1. Lista de excipientes, incluindo sistemas de conservação;
 - 6.2. Incompatibilidades;
 - 6.3. Prazo de validade, se necessário após reconstituição do medicamento ou quando o acondicionamento primário é aberto pela primeira vez;

- 6.4. Precauções especiais de conservação;
 - 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação, se necessário com desenhos e imagens explicativos;
 - 6.6. Precauções especiais e instruções para o manuseamento e a eliminação de um medicamento de terapia avançada usado ou de resíduos derivados desse produto, se necessário com desenhos e imagens explicativos.
 7. Titular da autorização de introdução no mercado.
 8. Número ou números da autorização de introdução no mercado.
 9. Data da primeira autorização ou renovação da autorização.
 10. Data da revisão do texto.
-

ANEXO III

Rotulagem da embalagem exterior/acondicionamento primário referida no artigo 11.º

- a) Nome do medicamento e, se for caso disso, menção para lactentes, crianças ou adultos; deve ser incluída a denominação comum internacional (DCI) ou, se o produto não possuir DCI, a denominação comum;
 - b) Descrição qualitativa e quantitativa da ou das substâncias activas, incluindo, caso o produto contenha células ou tecidos, a menção «Este produto contém células de origem humana/animal» [conforme adequado], bem como uma breve descrição dessas células ou tecidos e da sua origem específica, incluindo as espécies animais nos casos de origem não humana;
 - c) Forma farmacêutica e, se for caso disso, os conteúdos por peso, por volume ou por número de doses do produto;
 - d) Lista de excipientes, incluindo sistemas de conservação;
 - e) Método de utilização, aplicação, administração ou implantação e, se necessário, via de administração. Se for caso disso, deve ser previsto um espaço que permita a indicação da posologia prescrita;
 - f) Uma advertência especial indicando que o medicamento deve ser mantido fora do alcance e da vista das crianças;
 - g) Qualquer advertência necessária para o medicamento em particular;
 - h) O prazo de validade explícito (mês e ano; e o dia, se for caso disso);
 - i) As precauções especiais de conservação, se necessário;
 - j) Precauções específicas relativas à eliminação de medicamentos não utilizados ou de resíduos de medicamentos, consoante o caso, bem como uma referência a qualquer sistema apropriado de recolha existente;
 - k) Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, o nome do representante do titular por ele designado;
 - l) Número ou números da autorização de introdução no mercado;
 - m) Número do lote de fabrico e códigos únicos da dádiva e do produto referidos no n.º 2 do artigo 8.º da Directiva 2004/23/CE;
 - n) No caso de medicamentos de terapia avançada para utilização autóloga, o identificador único do doente e a menção «Apenas para fins autólogos».
-

ANEXO IV

Folheto informativo referido no artigo 13.º

- a) Para a identificação do medicamento de terapia avançada:
- i) Nome do medicamento de terapia avançada e, se for caso disso, menção para lactentes, crianças ou adultos. A designação comum deve ser incluída,
 - ii) O grupo terapêutico ou o tipo de actividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente,
 - iii) Se o produto contiver células ou tecidos, uma descrição dessas células ou tecidos e da sua origem específica, incluindo as espécies animais nos casos de origem não humana;
 - iv) Se o produto contiver dispositivos médicos ou dispositivos médicos implantáveis activos, uma descrição desses dispositivos e da sua origem específica.
- b) Indicações terapêuticas;
- c) Lista de informações necessárias antes de o medicamento ser tomado ou utilizado, incluindo:
- i) Contra-indicações,
 - ii) Precauções de utilização adequadas,
 - iii) Interações medicamentosas e outras (por exemplo: álcool, tabaco, alimentos) susceptíveis de afectar a acção do medicamento,
 - iv) Advertências especiais,
 - v) Mencionar, se for caso disso, os possíveis efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas,
 - vi) Excipientes, cujo conhecimento seja importante para a utilização segura e eficaz do medicamento e que constem das orientações pormenorizadas, publicadas nos termos do artigo 65.º da Directiva 2001/83/CE.
- A lista deve igualmente ter em conta a situação especial de certas categorias de utilizadores, como crianças, grávidas ou lactentes, idosos, pessoas com patologias especiais;
- d) As habituais instruções necessárias à sua boa utilização, especialmente:
- i) A posologia,
 - ii) O método de utilização, aplicação, administração ou implantação e, se necessário, via de administração;
e, se for caso disso, em função da natureza do produto:
 - iii) A frequência de administração, especificando, se necessário, o momento em que o medicamento pode ou deve ser administrado,
 - iv) A duração do tratamento, quando deva ser limitada,
 - v) As medidas a tomar em caso de sobredosagem (por exemplo, sintomas, tratamento de urgência),
 - vi) informações sobre o que fazer quando uma ou mais doses não tiverem sido tomadas,
 - vii) Uma recomendação específica para consultar um médico ou um farmacêutico, consoante o caso, para eventuais esclarecimentos quanto à utilização do produto;
- e) Uma descrição das reacções adversas que podem manifestar-se aquando da utilização normal do medicamento e, se necessário, as medidas a tomar; o doente deve ser expressamente convidado a comunicar ao seu médico ou farmacêutico qualquer reacção adversa não descrita no folheto informativo;

-
- f) Uma referência para o prazo de validade indicado no rótulo, que inclua:
 - i) Uma advertência quanto aos perigos de não ser respeitado esse prazo,
 - ii) Se for caso disso, precauções especiais de conservação,
 - iii) Se for caso disso, uma advertência respeitante a certos sinais visíveis de deterioração,
 - iv) A composição qualitativa e quantitativa completa,
 - v) Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, se for o caso, o nome dos seus representantes designados nos Estados-Membros,
 - vi) Nome e endereço do fabricante;
 - g) A data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez.
-