

I

(Actos cuja publicação é uma condição da sua aplicabilidade)

REGULAMENTO (CE) N.º 1084/2003 DA COMISSÃO**de 3 de Junho de 2003****relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano⁽¹⁾ e, nomeadamente, o n.º 1 do seu artigo 35.º,

Tendo em conta a Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários⁽²⁾ e, nomeadamente, o n.º 1 do seu artigo 39.º,

Considerando o seguinte:

- (1) Tendo em conta a experiência prática de aplicação do Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão, de 10 de Março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros⁽³⁾ com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1146/98⁽⁴⁾, afigura-se necessário simplificar os procedimentos relativos à alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado.
- (2) Convém, por conseguinte, adaptar alguns dos procedimentos previstos no Regulamento (CE) n.º 541/95 sem, contudo, alterar os princípios gerais que servem de base a esses procedimentos.
- (3) Em virtude da adopção das Directivas 2001/82/CE e 2001/83/CE, que codificaram a legislação comunitária relativa, respectivamente, aos medicamentos veterinários e aos medicamentos para uso humano, é necessário que as referências às disposições desses actos legislativos sejam actualizadas.

(4) O presente regulamento deve continuar a ser igualmente aplicável à análise dos pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo da Directiva 87/22/CEE do Conselho⁽⁵⁾, revogada pela Directiva 93/41/CEE⁽⁶⁾.

(5) Afigura-se adequado prever um procedimento de notificação simplificado e rápido que permita a introdução de determinadas alterações menores, que não afectem a qualidade, a segurança ou a eficácia aprovadas de um medicamento, sem necessidade de uma avaliação prévia pelo Estado-Membro de referência. Contudo, no que diz respeito a outros tipos de alterações menores, deve continuar a exigir-se a avaliação pelo Estado-Membro de referência da documentação apresentada.

(6) Nos casos em que o procedimento de avaliação se mantenha, o Estado-Membro de referência deve avaliar o processo em nome de todos os Estados-Membros envolvidos, a fim de evitar a duplicação de esforços.

(7) É conveniente classificar os diversos tipos de alterações menores de acordo com as condições que devem ser preenchidas para definir o procedimento a adoptar subsequentemente. É, sobretudo, necessário definir com exactidão o tipo de alteração menor para o qual não se exige uma avaliação prévia.

(8) Convém clarificar a definição de «extensão» da autorização de introdução no mercado, embora deva ainda manter-se a possibilidade de apresentar um pedido distinto e completo de autorização de introdução no mercado relativa a um medicamento que tenha já sido autorizado, mas com um nome e um resumo das características do medicamento diferentes.

(1) JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

(2) JO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

(3) JO L 55 de 11.3.1995, p. 7.

(4) JO L 159 de 3.6.1998, p. 31.

(5) JO L 15 de 17.1.1987, p. 38.

(6) JO L 214 de 24.8.1993, p. 40.

- (9) As autoridades nacionais dos Estados-Membros de referência devem poder reduzir o período de avaliação em casos de urgência, ou alargar o referido período no caso de uma alteração principal que implique modificações maiores.
- (10) O calendário relativo ao procedimento a adoptar no caso de uma autoridade competente impor, com carácter de urgência, restrições de segurança deve ser clarificado.
- (11) É necessário tornar mais claros os aspectos relativos à análise do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo. Contudo, os procedimentos abrangidos pelo presente regulamento não devem aplicar-se a alterações da rotulagem ou do folheto informativo que não resultem das alterações efectuadas ao resumo das características do medicamento.
- (12) Por motivos de clareza, é conveniente substituir o Regulamento (CE) n.º 541/95.
- (13) As medidas previstas no presente regulamento são conformes ao parecer do Comité Permanente dos medicamentos para uso humano e do Comité Permanente dos medicamentos veterinários,

ADOPTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Objecto

O presente regulamento estabelece o procedimento de análise das notificações e dos pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que se considere estarem abrangidos pelo domínio de aplicação da Directiva 87/22/CEE, de medicamentos que beneficiaram dos procedimentos de reconhecimento mútuo previstos nos artigos 17.º e 18.º e no n.º 4 do artigo 28.º da Directiva 2001/83/CE, ou nos artigos 21.º e 22.º e no n.º 4 do artigo 32.º da Directiva 2001/82/CE, bem como de medicamentos em que se recorreu aos procedimentos previstos nos artigos 32.º, 33.º e 34.º da Directiva 2001/83/CE ou nos artigos 36.º, 37.º e 38.º da Directiva 2001/82/CE.

Artigo 2.º

Âmbito de aplicação

O presente regulamento não é aplicável a:

- a) Extensões das autorizações de introdução no mercado que preenchem as condições estabelecidas no anexo II do presente regulamento;

- b) Transferências da autorização de introdução no mercado para um novo titular;
- c) Alterações do limite máximo de resíduos, nos termos da alínea b) do n.º 1 do artigo 1.º do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho ⁽¹⁾.

As extensões mencionadas na alínea a) do primeiro parágrafo devem ser analisadas em conformidade com o procedimento previsto no artigo 17.º da Directiva 2001/83/CE e no artigo 21.º da Directiva 2001/82/CE.

Artigo 3.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- «Alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado»:
 - No que diz respeito aos medicamentos para uso humano: a alteração do conteúdo dos documentos referidos nos artigos 8.º a 12.º da Directiva 2001/83/CE;
 - No que diz respeito aos medicamentos veterinários: a alteração do conteúdo dos documentos referidos nos artigos 12.º a 15.º da Directiva 2001/82/CE.
- «Alteração menor» de tipo IA ou tipo IB: qualquer alteração constante no anexo I que observe as condições previstas nesse anexo.
- «Alteração maior» de tipo II: qualquer alteração que não possa ser considerada uma alteração menor ou uma extensão da autorização de introdução no mercado.
- «Estado-Membro de referência»: o Estado-Membro que, no que respeita a um dado medicamento, elaborou o relatório de avaliação que serviu de base para os procedimentos previstos no artigo 1.º, ou, alternativamente, o Estado-Membro escolhido neste contexto pelo titular da autorização de introdução no mercado com vista à aplicação do presente regulamento.
- «Restrição urgente de segurança»: uma alteração transitória da informação sobre o medicamento que afecta uma ou mais das seguintes informações constantes no resumo das características do medicamento, nomeadamente, indicações, posologia, contra-indicações, advertências, espécies-alvo e intervalo de segurança, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento.

⁽¹⁾ JO L 224 de 18.8.1990, p. 1.

*Artigo 4.º***Procedimento de notificação de alterações menores de tipo IA**

1. No que diz respeito às alterações menores de tipo IA, o titular da autorização de introdução no mercado (a seguir designado «o titular») deve submeter, em simultâneo, às autoridades competentes dos Estados-Membros em que o medicamento tenha sido autorizado uma notificação acompanhada de:

- a) Toda a documentação necessária, incluindo os documentos modificados em virtude da alteração;
- b) A lista dos Estados-Membros envolvidos, bem como a designação do Estado-Membro de referência do medicamento em questão;
- c) As taxas respectivas previstas na regulamentação nacional aplicável dos Estados-Membros envolvidos.

2. Uma notificação deve referir-se apenas a uma alteração de tipo IA. Caso deva proceder-se a várias alterações de tipo IA dos termos de uma única autorização de introdução no mercado, dever-se-á apresentar uma notificação distinta relativamente a cada uma das alterações de tipo IA pretendidas; cada uma destas notificações deve conter uma referência a todas as restantes notificações.

3. Sem prejuízo do n.º 2 do presente artigo, se uma alteração de tipo IA de uma autorização de introdução no mercado tiver como consequência outras alterações de tipo IA, estas poderão ser incluídas numa única notificação, a qual deve conter uma descrição da relação existente entre estas alterações consequentes de tipo IA.

4. Se uma alteração implicar a revisão do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, essa revisão considera-se parte integrante da alteração.

5. Se uma notificação preencher os requisitos previstos nos números 1 a 4, a autoridade competente do Estado-Membro de referência deve reconhecer a validade desta notificação no prazo máximo de 14 dias após a sua recepção e deve informar desse facto as outras autoridades competentes envolvidas, bem como o titular.

Cada uma das autoridades competentes envolvidas deve, se for caso disso, actualizar a autorização de introdução no mercado concedida nos termos do artigo 6.º da Directiva 2001/83/CE ou do artigo 5.º da Directiva 2001/82/CE.

*Artigo 5.º***Procedimento de notificação de alterações menores de tipo IB**

1. No que diz respeito às alterações menores de tipo IB, o titular deve apresentar, em simultâneo, às autoridades competentes dos Estados-Membros em que o medicamento tenha sido autorizado uma notificação acompanhada de:

- a) Toda a documentação necessária, incluindo os documentos modificados em virtude da alteração;
- b) A lista dos Estados-Membros envolvidos, bem como a designação do Estado-Membro de referência do medicamento em questão;
- c) As taxas respectivas previstas na regulamentação nacional aplicável dos Estados-Membros envolvidos.

2. Uma notificação deve referir-se apenas a uma alteração de tipo IB. Caso deva proceder-se a várias alterações de tipo IB dos termos de uma única autorização de introdução no mercado, dever-se-á apresentar uma notificação distinta relativamente a cada uma das alterações de tipo IB pretendidas; cada uma destas notificações deve conter uma referência a todas as restantes notificações.

3. Sem prejuízo do n.º 2 do presente artigo, se uma alteração de tipo IB de uma autorização de introdução no mercado tiver como consequência outras alterações de tipo IA ou tipo IB, estas poderão ser incluídas numa única notificação de tipo IB, a qual deve conter uma descrição da relação existente entre estas alterações consequentes de tipo I.

4. Se uma alteração implicar a revisão do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, essa revisão considera-se parte integrante da alteração.

5. Se uma notificação preencher os requisitos previstos nos números 1 a 4, a autoridade competente do Estado-Membro de referência deve acusar a recepção da notificação válida e dar início ao procedimento previsto nos números 6 a 11.

6. Se, no prazo de 30 dias após a data de recepção de uma notificação válida, a autoridade competente do Estado-Membro de referência não tiver enviado ao titular o parecer previsto no n.º 8 do presente artigo, a alteração notificada deve ser considerada aceite por todas as autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos.

Para o efeito, a autoridade competente do Estado-Membro de referência deve informar todas as restantes autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos.

7. Cada autoridade competente envolvida deve, se for caso disso, actualizar a autorização de introdução no mercado concedida nos termos do artigo 6.º da Directiva 2001/83/CE ou do artigo 5.º da Directiva 2001/82/CE.

8. Caso a autoridade competente do Estado-Membro de referência considere que a notificação não pode ser aceite, deve notificar o titular que apresentou a notificação no prazo referido no n.º 6, mencionando os fundamentos do seu parecer.

9. No prazo de 30 dias após a recepção do parecer referido no n.º 8 do presente artigo, o titular pode alterar a notificação, por forma a atender devidamente aos fundamentos invocados no parecer, aplicando-se, neste caso, à notificação alterada o disposto nos n.º 6 e n.º 7.

10. Se o titular não alterar a notificação, esta deve ser considerada rejeitada. A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve, de imediato, informar desse facto o titular e as restantes autoridades competentes envolvidas.

11. No prazo de 10 dias após o fornecimento da informação referida no n.º 10 do presente artigo, as autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos ou o titular podem submeter a questão à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, a fim de que seja aplicado o n.º 2 do artigo 35.º da Directiva 2001/83/CE ou o n.º 2 do artigo 39.º da Directiva 2001/82/CE.

Artigo 6.º

Procedimento de aprovação de alterações maiores de tipo II

1. No que diz respeito às alterações maiores de tipo II, o titular deve apresentar, em simultâneo, às autoridades competentes dos Estados-Membros em que o medicamento tenha sido autorizado um pedido acompanhado de:

- a) Dados e respectivos documentos comprovativos referidos nos artigos 8.º a 12.º da Directiva 2001/83/CE ou nos artigos 12.º a 15.º da Directiva 2001/82/CE;
- b) Dados justificativos no que respeita à alteração solicitada;
- c) Todos os documentos alterados em virtude do pedido;
- d) Uma adenda ou uma actualização de relatórios, avaliações críticas ou sumários realizados por peritos, que tenham em conta a alteração solicitada;
- e) A lista dos Estados-Membros envolvidos no pedido de alteração maior de tipo II, bem como a designação do Estado-Membro de referência do medicamento em questão;
- f) As taxas respectivas previstas na regulamentação nacional aplicável dos Estados-Membros envolvidos.

2. Um pedido deve referir-se apenas a uma alteração de tipo II. Caso deva proceder-se a várias alterações de tipo II de uma única autorização de introdução no mercado, dever-se-á apresentar um pedido distinto relativamente a cada uma das alterações pretendidas; cada um destes pedidos deve conter uma referência a todos os restantes pedidos.

3. Sem prejuízo do n.º 2 do presente artigo, se uma alteração de tipo II tiver como consequência outras alterações, estas poderão ser incluídas num único pedido, o qual deve conter uma descrição da relação existente entre estas alterações consequentes.

4. Se uma alteração implicar a revisão do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, essa revisão considera-se parte integrante da alteração.

5. Se o pedido preencher os requisitos previstos nos números 1 a 4, as autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos devem, de imediato, notificar a recepção do pedido válido à autoridade competente do Estado-Membro de referência.

6. A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve informar todas as restantes autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos, bem como o titular, sobre a data de início do procedimento previsto nos números 7 a 13.

7. No prazo de 60 dias após a data de início do procedimento, a autoridade competente do Estado-Membro de referência deve elaborar um relatório de avaliação e um projecto de decisão, os quais devem ser enviados às restantes autoridades competentes envolvidas.

Este período pode ser reduzido, tendo em conta a urgência do caso, sobretudo por motivos de segurança.

Este período pode ser alargado a 90 dias, caso se trate de alterações relativas a modificações ou alargamento das indicações terapêuticas.

Este período será alargado a 90 dias caso se trate de alterações relativas a modificações ou aditamentos de espécies-alvo não produtoras de alimentos.

8. Dentro dos períodos referidos no n.º 7, a autoridade competente do Estado-Membro de referência pode solicitar ao titular que envie informações suplementares, num prazo determinado por essa entidade. O procedimento fica suspenso até à recepção das informações complementares solicitadas. Neste caso, os períodos previstos no n.º 7 podem ser alargados por um período a determinar pela autoridade competente do Estado-Membro de referência.

A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve informar desse facto as restantes autoridades competentes envolvidas.

9. No prazo de 30 dias após a recepção do projecto de decisão e do relatório de avaliação, as restantes autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros envolvidos devem reconhecer este projecto de decisão e informar a autoridade competente do Estado-Membro de referência a este propósito.

A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve concluir o procedimento e informar do facto as restantes autoridades competentes envolvidas e o titular.

10. Cada autoridade competente envolvida deve, se for caso disso, actualizar a autorização de introdução no mercado concedida nos termos do artigo 6.º da Directiva 2001/83/CE ou do artigo 5.º da Directiva 2001/82/CE, em conformidade com o projecto de decisão referido no n.º 9.

11. As decisões relativas a alterações relacionadas com questões de segurança devem ser implementadas num prazo definido a acordar entre as autoridades competentes do Estado-Membro de referência e o titular, num processo de consulta com as autoridades competentes dos restantes Estados-Membros envolvidos.

12. Se, dentro do prazo previsto no n.º 9, uma ou mais das autoridades competentes não puderem proceder ao reconhecimento mútuo do projecto de decisão das autoridades competentes do Estado-Membro de referência, haverá que recorrer ao procedimento previsto no n.º 2 do artigo 35.º da Directiva 2001/83/CE ou no n.º 2 do artigo 39.º da Directiva 2001/82/CE.

13. No prazo de 10 dias após a conclusão do procedimento referido no n.º 8 do presente artigo, e caso as autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos no pedido entendam que a alteração não é aceitável, o titular pode submeter a questão à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, a fim de que seja aplicado o n.º 2 do artigo 35.º da Directiva 2001/83/CE ou o n.º 2 do artigo 39.º da Directiva 2001/82/CE.

Artigo 7.º

Vacinas contra a gripe humana

1. No que diz respeito às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado das vacinas contra a gripe humana, aplica-se o procedimento previsto nos números 2 a 5.

2. No prazo de 30 dias após a data de início do procedimento, a autoridade competente do Estado-Membro de referência deve elaborar um relatório de avaliação com base nos documentos relativos à qualidade previstos na parte 3 do anexo I da Directiva 2001/83/CE e um projecto de decisão, os quais devem ser enviados às restantes autoridades competentes envolvidas.

3. Dentro do período previsto no n.º 2, a autoridade competente do Estado-Membro de referência pode solicitar ao titular que envie informações suplementares. Do facto informar-se às restantes autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos.

4. No prazo de 12 dias após a recepção do projecto de decisão e do relatório de avaliação, as restantes autoridades competentes dos Estados-Membros envolvidos devem reconhecer este projecto de decisão e informar a autoridade competente do Estado-Membro de referência a este propósito.

5. Os dados clínicos e, se pertinente, os dados relativos à estabilidade do medicamento devem ser enviados pelo titular à autoridade competente do Estado-Membro de referência e às autoridades competentes dos restantes Estados-Membros envolvidos, o mais tardar 12 dias após o final do prazo-limite estabelecido no n.º 4.

A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve avaliar esses dados e, no prazo de sete dias a contar da recepção dos dados, elaborar um projecto de decisão final. As restantes autoridades nacionais competentes devem aceitar o projecto de decisão final e, no prazo de sete dias após a sua recepção, devem adoptar uma decisão em conformidade com o mesmo.

6. Se, no decurso do procedimento previsto nos números 2 a 5 do presente artigo, uma autoridade competente levantar uma questão de saúde pública que, na sua perspectiva, coloque obstáculos ao reconhecimento mútuo da decisão a tomar, aplica-se o procedimento previsto no n.º 2 do artigo 35.º da Directiva 2001/83/CE.

Artigo 8.º

Situação de pandemia relacionada com doenças humanas

No caso de uma situação de pandemia relacionada com o vírus da gripe humana, devidamente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde ou pela Comunidade no quadro da Decisão n.º 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho⁽¹⁾, as autoridades competentes podem, a título excepcional e temporário, considerar a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado das vacinas contra a gripe humana como aceite após a recepção de um pedido e antes de se concluir o procedimento previsto no artigo 7.º Não obstante, podem apresentar-se, durante este procedimento, dados integrais relativos à segurança e à eficácia clínicas.

No caso de uma situação de pandemia relacionada com outras doenças humanas que não o vírus da gripe humana, podem ser aplicados, *mutatis mutandis*, o primeiro parágrafo do presente artigo e o artigo 7.º

Artigo 9.º

Restrições urgentes de segurança

1. Se, em caso de risco para a saúde pública ou animal, o titular adoptar restrições urgentes de segurança, deve, de imediato, informar desse facto as autoridades competentes. Caso as autoridades competentes não levantem quaisquer objecções no prazo de 24 horas após a recepção dessa informação, as restrições urgentes de segurança devem ser consideradas aceites.

As restrições urgentes de segurança devem ser implementadas durante um prazo definido, a acordar com as autoridades nacionais competentes.

⁽¹⁾ JO L 268 de 3.10.1998, p. 1.

O respectivo pedido de alteração que reflecta as restrições urgentes de segurança deve ser submetido imediatamente e, o mais tardar, 15 dias após o início das restrições urgentes de segurança, às autoridades competentes, para fins da aplicação dos procedimentos previstos no artigo 6.º

2. Se as autoridades competentes impuserem restrições urgentes de segurança ao titular, este é obrigado a submeter um pedido de alteração que tenha em conta as restrições de segurança impostas pelas autoridades competentes.

As restrições urgentes de segurança devem ser implementadas dentro de um prazo definido, a acordar com as autoridades nacionais competentes.

O respectivo pedido de alteração que reflecta as restrições urgentes de segurança, incluindo a documentação necessária que fundamente as alterações, deve ser submetido imediatamente e, o mais tardar, 15 dias após o início das restrições urgentes de segurança, às autoridades nacionais competentes responsáveis, para fins da aplicação dos procedimentos previstos no artigo 6.º

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

Feito em Bruxelas, em 3 de Junho de 2003.

Esta disposição não prejudica o disposto nos artigos 36.º da Directiva 2001/83/CE e 40.º da Directiva 2001/82/CE.

Artigo 10.º

Revogação

É revogado o Regulamento (CE) n.º 541/95.

As referências feitas ao regulamento revogado devem entender-se como feitas ao presente regulamento.

Artigo 11.º

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

É aplicável a partir de 1 de Outubro de 2003.

Pela Comissão

Erkki LIIKANEN

Membro da Comissão

ANEXO I

LISTA E CONDIÇÕES APLICÁVEIS ÀS ALTERAÇÕES MENORES (DO TIPO IA E IB) DE AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, REFERIDAS NOS ARTIGOS 3.º A 5.º**Generalidades**

As designações das alterações estão numeradas, sendo as subcategorias representadas por letras e números em caracteres mais pequenos. Para cada subcategoria, assinalam-se, e enumeram-se a seguir a cada alteração, as condições que determinam que uma determinada alteração siga um procedimento de tipo IA ou de tipo IB.

A fim de abranger quaisquer outras alterações, é necessário apresentar, em simultâneo, um pedido relativo a alterações consequentes ou paralelas que possam estar relacionadas com a alteração solicitada e descrever claramente a relação estabelecida entre elas.

No que diz respeito às notificações que incluam um certificado de conformidade emitido pela Farmacopeia Europeia, se a alteração se referir ao processo relativo ao certificado, a documentação requerida para este tipo de alteração deve ser apresentada à Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos. Caso o certificado seja revisto na sequência da avaliação desta alteração, deve proceder-se à actualização de qualquer autorização de introdução no mercado conexa. Em muitos casos, esta poderá efectuar-se através de uma notificação de tipo IA.

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 cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos com o processo de fabrico e respectivo controlo.

Por conseguinte, devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos e medicamentos derivados de sangue e plasma humanos, tal como definidos, respectivamente, no n.º 4 e no n.º 10 do artigo 1.º da Directiva 2001/83/CE; os medicamentos imunológicos veterinários definidos no n.º 7 do artigo 1.º da Directiva 2001/82/CE; os medicamentos abrangidos pela parte A do anexo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho ⁽¹⁾; e os medicamentos de terapia avançada definidos na parte IV do anexo I da Directiva 2001/83/CE.

A alteração do processo de fabrico de um componente não-proteico na sequência de um passo biotecnológico pode ser efectuada em conformidade com as disposições relativas às alterações de tipo I n.º 15 ou n.º 21, consoante o caso. Esta alteração específica não prejudica outras alterações do presente anexo que podem ser aplicadas neste contexto particular. A introdução, num medicamento, de componentes proteicos obtidos mediante um processo biotecnológico constante na parte A do anexo do Regulamento (CE) n.º 2309/93 é abrangida pelo âmbito de aplicação desse regulamento. A legislação comunitária aplicável a grupos específicos de medicamentos ⁽²⁾ deve ser cumprida.

Não é necessário notificar às autoridades competentes a actualização de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou de uma farmacopeia nacional de um Estado-Membro, desde que se implemente a monografia no prazo de seis meses a seguir à sua publicação e se faça referência à «edição actual» no processo de um medicamento autorizado.

Para fins do presente documento, deve entender-se «procedimento de ensaio» na mesma acepção de «procedimento analítico» e «limites» na mesma acepção de «critérios de aceitação».

A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, a Agência e as partes envolvidas, elaborará e publicará orientações pormenorizadas sobre os documentos que devem ser apresentados.

⁽¹⁾ JO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

⁽²⁾ Os alimentos e ingredientes alimentares que cumprem o Regulamento (CE) n.º 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 43 de 14.2.1997, p. 1), os corantes para utilização nos produtos alimentares abrangidos pela Directiva 94/36/CE do Conselho (JO L 237 de 10.9.1994, p. 13), os aditivos alimentares abrangidos pela Directiva 88/388/CEE do Conselho (JO L 184 de 15.7.1988, p. 61), os solventes de extracção na aceção da Directiva 88/344/CEE do Conselho (JO L 157 de 24.6.1988, p. 28), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 92/115/CEE (JO L 409 de 31.12.1992, p. 31) e os alimentos ou ingredientes alimentares derivados de um passo biotecnológico introduzido no fabrico ou na produção não carecem de notificação como alteração aos termos da autorização de introdução no mercado.

Designação da alteração/condições a observar		Tipo	
1.	Alteração do nome e/ou da morada do titular da autorização de introdução no mercado	IA	
	Condições: O titular da autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade jurídica.		
2.	Alteração do nome de um medicamento	IB	
	Condições: O nome não se pode confundir com os nomes de outros medicamentos já existentes ou com a denominação comum internacional (INN).		
3.	Alteração do nome de uma substância activa	IA	
	Condições: A substância activa deve permanecer inalterada.		
4.	Alteração do nome e/ou da morada do fabricante da substância activa em caso de inexistência de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia	IA	
	Condições: O local de fabrico deve permanecer inalterado.		
5.	Alteração do nome e/ou da morada do fabricante do produto acabado	IA	
	Condições: O local de fabrico deve permanecer inalterado.		
6.	Alteração do código ATC		
a)	Medicamentos para uso humano	IA	
	Condições: Alteração após a autorização ou a rectificação do código ATC pela OMS.		
b)	Medicamentos veterinários	IA	
	Condições: Alteração após a autorização ou a rectificação do código veterinário ATC.		
7.	Substituição ou introdução do local de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do produto acabado		
a)	Acondicionamento secundário para todos os tipos de formas farmacêuticas	Condições: 1, 2 (ver <i>infra</i>)	IA
b)	Local de acondicionamento primário		
	1. Formas farmacêuticas sólidas, por exemplo, comprimidos e cápsulas	Condições: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas	Condições: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Formas farmacêuticas líquidas (suspensões, emulsões)	Condições: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Todas os restantes processos de fabrico, excepto libertação de lotes	Condições: 1, 2, 4, 5	IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo	
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inspeção satisfatória realizada nos últimos três anos pelos serviços de inspeção de um Estado-Membro do EEE ou de um país onde vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico. 2. Local com autorização expressa (para fabricar a forma ou o produto farmacêutico em causa). 3. O medicamento em causa não é um produto esterilizado. 4. Existência de um plano de validação, ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico no novo local, nos termos do protocolo actual, de pelo menos três lotes constituídos à escala de produção. 5. O medicamento em causa não é um medicamento biológico. 		
<p>8. Alteração dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade do produto acabado</p>		
<p>a) Substituição ou introdução de local onde os ensaios/o controlo dos lotes se efectuam</p>	<p>Condições: 2, 3, 4 (ver <i>infra</i>)</p>	<p>IA</p>
<p>b) Substituição ou introdução de um fabricante responsável pela libertação dos lotes</p>		
<p>1. Excluindo ensaios/controlo de lotes</p>	<p>Condições: 1, 2</p>	<p>IA</p>
<p>2. Incluindo ensaios/controlo de lotes</p>	<p>Condições: 1, 2, 3, 4</p>	<p>IA</p>
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O fabricante responsável pela libertação dos lotes deve estar estabelecido no EEE. 2. O local está devidamente autorizado. 3. O medicamento em causa não é um medicamento biológico. 4. A transferência de métodos analíticos do antigo para o novo local ou o novo laboratório de ensaios foi concluída com êxito. 		
<p>9. Supressão de um local de fabrico (incluindo locais de fabrico de substâncias activas, de produtos intermédios ou acabados, locais de acondicionamento, instalações do fabricante responsável pela libertação dos lotes, locais de realização do controlo dos lotes)</p>	<p>IA</p>	
<p>Condições: Nenhuma</p>		
<p>10. Alteração menor do processo de fabrico da substância activa</p>	<p>IB</p>	
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades físico-químicas. 2. A substância activa não é uma substância biológica. 3. Não há alteração da via de síntese, ou seja, permanecem inalterados todos os produtos intermédios. No caso dos medicamentos à base de plantas, a origem geográfica, a produção da substância derivada de plantas e o processo de fabrico permanecem inalterados. 		

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
11. Alteração da dimensão dos lotes da substância activa ou intermédia		
a) Aumento até dez vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado	Condições: 1, 2, 3, 4 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Redução de escala	Condições: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Aumento superior a dez vezes da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. As eventuais alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento de escala como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes. 2. Relativamente à dimensão dos lotes proposta, devem estar disponíveis os resultados de ensaios realizados a, pelo menos, dois lotes de acordo com as especificações. 3. A substância activa não é uma substância biológica. 4. A alteração não afecta a reprodutibilidade do processo. 5. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. 		
12. Alteração da especificação relativa a uma substância activa ou às matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa		
a) Limites de especificação mais estritos	Condições: 1, 2, 3 (ver <i>infra</i>)	IA
	Condições: 2, 3	IB
b) Introdução de um novo parâmetro de ensaio à especificação de		
1. Uma substância activa	Condições: 2, 4, 5	IB
2. Matérias-primas, intermédias ou reagentes utilizadas no processo de fabrico da substância activa	Condições: 2, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II). 2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico. 3. Qualquer alteração deve efectuar-se dentro dos limites actualmente aprovados. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 5. A substância activa não é uma substância biológica. 		
13. Alteração do procedimento analítico relativo a uma substância activa ou às matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa		
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	Condições: 1, 2, 3, 5 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição ou o seu aditamento	Condições: 2, 3, 4, 5	IB

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método); não se detectam quaisquer impurezas novas. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis. Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. A substância activa, as matérias-primas, intermédias ou reagentes não são substâncias biológicas. 		
14. Alteração do fabricante da substância activa ou das matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes do processo de fabrico da substância activa, na ausência de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia		
a) Alteração do local de um fabricante já aprovado (substituição ou adição)	Condições: 1, 2, 4 (ver <i>infra</i>)	IB
b) Novo fabricante (substituição ou adição)	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> As especificações (incluindo os controlos durante o fabrico e os métodos analíticos de todos os materiais), o método de preparação (incluindo a dimensão dos lotes) e a via de síntese pormenorizada são idênticas às já aprovadas. Quando utiliza materiais de origem humana ou animal no processo, o fabricante não recorre a nenhum fornecedor novo para o qual seja necessária uma avaliação em matéria de segurança viral ou de cumprimento da actual «norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários». O actual ou novo fabricante da substância activa não utiliza um <i>dossier</i> principal do medicamento (DMF — «Drug Master File»). A alteração não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica. 		
15. Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a uma substância activa ou às matérias-primas, intermédias ou reagentes utilizadas no processo de fabrico da substância activa		
a) Por um fabricante actualmente aprovado	Condições: 1, 2, 4 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Por um novo fabricante (substituição ou adição)		
1. Substância esterilizada	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
2. Outras substâncias	Condições: 1, 2, 3, 4	IA
c) Substância constituinte de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSE — «Transmissible Spongiform Encephalopathies»)	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> As especificações para libertação do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas. Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas relativas às impurezas e a requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se for caso disso. A substância activa será analisada imediatamente antes da utilização, se o certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia não contemplar qualquer período de reensaio, ou se não forem fornecidos os dados de apoio ao período de reensaio. O processo de fabrico da substância activa, das matérias-primas, intermédias ou reagentes não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais sejam necessários dados relativos à segurança viral. 		

Designação da alteração/condições a observar	Tipo	
16. Apresentação de um certificado de conformidade TSE da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a uma substância activa ou às matérias-primas, intermédias ou reagentes utilizadas no processo de fabrico da substância activa para um fabricante e um processo de fabrico actualmente aprovados		
a) Substância constituinte de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSE — «Transmissible Spongiform Encephalopathies»)	Condições: Nenhuma	IB
b) Outras substâncias	Condições: Nenhuma	IA
17. Alteração de:		
a) Período de reensaio da substância activa	Condições: 1, 2, 3 (<i>ver infra</i>)	IB
b) Condições de conservação da substância activa	Condições: 1, 2	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações aplicáveis acordadas continuam a ser observadas. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. A substância activa não é uma substância biológica. 		
18. Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável	IB	
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> Observar as mesmas características funcionais do excipiente. O perfil de dissolução do novo produto, determinado através de um mínimo de dois lotes à escala-piloto, é comparável ao antigo (não há diferenças significativas no que diz respeito à comparabilidade, ver norma orientadora sobre biodisponibilidade e bioequivalência, anexo II, cujos princípios de orientação para os medicamentos de uso humano devem ainda ser tidos em conta pelos medicamentos veterinários, se se revelarem pertinentes). No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desintegração do novo produto deve ser comparável ao antigo. Nenhum excipiente novo deve incluir o uso de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais sejam necessários dados relativos à segurança viral. As autoridades competentes já realizaram uma avaliação de risco dos excipientes de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis. Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica. Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção, os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes, caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade (com proposta de acção). 		
19. Alteração da especificação de um excipiente		
a) Limites de especificação mais estritos	Condições: 1, 2, 3 (<i>ver infra</i>)	IA
	Condições: 2, 3	IB
b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação	Condições: 2, 4, 5	IB

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II). 2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico. 3. Qualquer alteração deve efectuar-se dentro dos limites actualmente aprovados. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 5. A alteração não diz respeito a adjuvantes das vacinas ou a excipientes biológicas. 		
20. Alteração do procedimento analítico de um excipiente		
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	Condições: 1, 2, 3, 5 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a um excipiente biológico	Condições: 1, 2, 3	IB
c) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição por um novo procedimento analítico	Condições: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método); não se detectam quaisquer impurezas novas. 2. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis. 3. Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 5. A substância não é um excipiente biológico. 		
21. Apresentação de um certificado de conformidade TSE da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente		
a) Por um fabricante actualmente aprovado	Condições: 1, 2, 3 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Por um novo fabricante (substituição ou adição)		
1. Substância esterilizada	Condições: 1, 2, 3	IB
2. Outras substâncias	Condições: 1, 2, 3	IA
c) Substância constituinte de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSE — «Transmissible Spongiform Encephalopathies»)	Condições: 1, 2, 3	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. As especificações para libertação do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas. 2. Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se for caso disso. 3. O processo de fabrico do excipiente não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais sejam necessários dados relativos à segurança viral. 		

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
22. Apresentação de um certificado de conformidade TSE da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente		
a) Por um fabricante actualmente aprovado ou por um novo fabricante (substituição ou adição)	Condições: Nenhuma	IA
b) Excipiente de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSE — «Transmissible Spongiform Encephalopathies»)	Condições: Nenhuma	IB
23. Alteração da origem de um excipiente ou reagente, passando de material de risco em matéria de TSE para material vegetal ou sintético		
a) Excipiente ou reagente utilizado no fabrico de uma substância activa biológica ou no fabrico de um produto acabado que contenha uma substância activa biológica	Condições: (ver <i>infra</i>)	IB
b) Outros casos	Condições: (ver <i>infra</i>)	IA
Condições: As especificações para libertação do excipiente e do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas.		
24. Alterações na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia (mas que foram descritos no processo)		IB
Condições: 1. As especificações não são afectadas negativamente; não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades físico-químicas. 2. O excipiente não é uma substância biológica.		
25. Alteração destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro		
a) Alteração da especificação ou especificações de uma substância que, anteriormente, não constava na farmacopeia para cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro		
1. Substância activa	Condições: 1, 2 (ver <i>infra</i>)	IB
2. Excipiente	Condições: 1, 2	IB
b) Alteração para fins de conformidade com a actualização da monografia aplicável constante na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro		
1. Substância activa	Condições: 1, 2	IA
2. Excipiente	Condições: 1, 2	IA
Condições: 1. Alteração destinada exclusivamente a cumprir o disposto na farmacopeia. 2. Especificações (suplementares à farmacopeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se for caso disso.		

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
26. Alteração das especificações relativas ao acondicionamento primário do produto acabado		
a) Limites de especificação mais estreitos	Condições: 1, 2, 3 (ver <i>infra</i>)	IA
	Condições: 2, 3	IB
b) Introdução de um novo parâmetro de ensaio	Condições: 2, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II). 2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico. 3. Qualquer alteração deve efectuar-se dentro dos limites actualmente aprovados. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 		
27. Alteração do procedimento analítico relativo ao acondicionamento primário do produto acabado		
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	Condições: 1, 2, 3 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição ou a sua adição	Condições: 2, 3, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método). 2. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis. 3. Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 		
28. Alteração de qualquer parte do material de acondicionamento (primário) que não esteja em contacto com a formulação do produto acabado (por exemplo, cor das cápsulas amovíveis de tipo «flip-off», anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protector das agulhas)		IA
<p>Condições:</p> <p>A alteração não se refere a uma componente fundamental do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado.</p>		
29. Alteração na composição qualitativa e/ou quantitativa do material de acondicionamento primário		
a) Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas	Condições: 1, 2, 3, 4 (ver <i>infra</i>)	IB
b) Todas as restantes formas farmacêuticas	Condições: 1, 2, 3, 4	IA
	Condições: 1, 3, 4	IB

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> O produto em causa não é um produto biológico ou esterilizado. A alteração diz apenas respeito ao mesmo tipo e material de acondicionamento (por exemplo, de uma embalagem de <i>blister</i> para outra embalagem de <i>blister</i>) O material de acondicionamento proposto deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes. Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade (com proposta de acção). 		
30. Alteração (substituição, adição ou supressão) do fornecedor de componentes ou dispositivos de acondicionamento (se mencionados no processo), estando excluídos dispositivos espaçadores para inaladores de dose fixa		
a) Supressão de um fornecedor	Condições: 1 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Substituição ou adição de um fornecedor	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> Não há qualquer supressão de um componente ou de um dispositivo de acondicionamento. A composição quantitativa e qualitativa das componentes/dos dispositivos de acondicionamento permanece inalterada. As especificações e os métodos de controlo da qualidade são, pelo menos, equivalentes. O método e as condições de esterilização permanecem inalterados, se for caso disso. 		
31. Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do medicamento		
a) Limites mais estreitos aplicáveis ao processo	Condições: 1, 2, 3 (ver <i>infra</i>)	IA
	Condições: 2, 3	IB
b) Introdução de novos ensaios e limites	Condições: 2, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II). A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 		
32. Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado		
a) Aumento de dez vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado	Condições: 1, 2, 3, 4, 5 (ver <i>infra</i>)	IA
b) Redução de escala até dez vezes	Condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Outras situações	Condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A alteração não afecta a reprodutibilidade e/ou a consistência do produto. 2. A alteração diz apenas respeito às formas farmacêuticas orais de libertação imediata clássicas e a formas líquidas não esterilizadas. 3. As eventuais alterações dos métodos de fabrico e/ou dos controlos durante o fabrico são apenas as exigidas por uma alteração da dimensão dos lotes, como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões distintas. 4. Existência de um plano de validação, ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico nos termos do protocolo actual, com pelo menos três lotes com a nova dimensão proposta, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis. 5. Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica. 6. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevisos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. 7. Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala-piloto ou em lotes à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção). 	
<p>33. Alteração menor do fabrico do produto acabado</p>	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O princípio geral de fabrico permanece inalterado. 2. O novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia. 3. O medicamento não contém uma substância activa biológica. 4. Em caso de alteração do processo de esterilização, a alteração diz apenas respeito a um ciclo da farmacopeia clássico. 5. Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala-piloto ou em lotes à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção). 	
<p>34. Alteração do sistema de coloração ou aromatização utilizado actualmente no produto acabado</p>	
<p>a) Redução ou supressão de uma ou mais componentes do:</p>	
<p>1. Sistema de coloração</p>	<p>Condições: 1, 2, 3, 4, 7 (ver <i>infra</i>)</p> <p>IA</p>
<p>2. Sistema de aromatização</p>	<p>Condições: 1, 2, 3, 4, 7</p> <p>IA</p>
<p>b) Aumento, adição ou substituição de uma ou mais componentes do:</p>	
<p>1. Sistema de coloração</p>	<p>Condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p> <p>IB</p>
<p>2. Sistema de aromatização</p>	<p>Condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p> <p>IB</p>
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Não há alteração das características funcionais da apresentação farmacêutica, ou seja, tempo de desagregação, perfil de dissolução. 2. Qualquer ajustamento menor da formulação, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na formulação do produto acabado. 3. A especificação do produto acabado foi actualizada apenas no que diz respeito à aparência/odor/sabor e, se for caso disso, à supressão ou ao aditamento de um teste de identificação. 	

Designação da alteração/condições a observar	Tipo	
<ol style="list-style-type: none"> 4. Foram iniciados estudos de estabilidade (a longo prazo e acelerados) de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou em lotes industriais, os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção). Além disso, devem realizar-se ensaios de fotoestabilidade, se for caso disso. 5. Quaisquer componentes novas devem cumprir o disposto nas directivas aplicáveis (por exemplo, a Directiva 78/25/CEE do Conselho (JO L 229 de 15.8.1978, p. 63) alterada, relativa à coloração e a Directiva 88/388/CEE relativa aos aromas). 6. Nenhuma das novas componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal no processo para os quais seja necessária uma avaliação em matéria de segurança viral ou de cumprimento da actual norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários. 7. Excluem-se os medicamentos veterinários biológicos para administração por via oral em que a coloração ou o aromatizante sejam importantes para fins de consumo pela espécie animal a que se destinam. 		
35. Alteração do peso do revestimento dos comprimidos ou do invólucro das cápsulas		
a) Formas farmacêuticas orais de libertação imediata	Condições: 1, 3, 4 (<i>ver infra</i>)	IA
b) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O perfil de dissolução do novo produto, determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto, é comparável ao antigo. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desintegração do novo produto deve ser comparável ao antigo. 2. O revestimento não constitui um factor crítico para o mecanismo de libertação. 3. A especificação do produto acabado foi apenas actualizada, se aplicável, no que respeita ao peso e às dimensões. 4. Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção, os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção). 		
36. Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho		
a) Formas farmacêuticas esterilizadas e medicamentos biológicos	Condições: 1, 2, 3 (<i>ver infra</i>)	IB
b) Outras formas farmacêuticas	Condições: 1, 2, 3	IA
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Não há alteração da composição quantitativa ou qualitativa do recipiente. 2. A alteração não se refere a uma componente fundamental do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado. 3. Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto (três, no caso de medicamentos biológicos), ou em lotes à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses (seis meses no caso de medicamentos biológicos) à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção). 		

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
37. Alteração da especificação do produto acabado		
a) Limites de especificação mais estreitos	Condições: 1, 2, 3 (<i>ver infra</i>)	IA
	Condições: 2, 3	IB
b) Introdução de um novo parâmetro de ensaio	Condições: 2, 4, 5	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II). 2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico. 3. Qualquer alteração deve efectuar-se dentro dos limites actualmente aprovados. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 5. O método analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento. 		
38. Alteração do procedimento analítico do produto acabado		
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	Condições: 1, 2, 3, 4, 5 (<i>ver infra</i>)	IA
b) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico	Condições: 1, 2, 3, 4	IB
c) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição ou a sua adição	Condições: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método). 2. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis. 3. Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior. 4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. 5. O método analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento. 		
39. Alteração ou adição da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranhuras/marcações de partição) de comprimidos ou da marcação gráfica de cápsulas, incluindo substituição ou adição de tintas utilizadas na marcação do produto		IA
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. As especificações para libertação do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito à aparência). 2. Qualquer tinta nova deve cumprir o disposto na legislação farmacêutica aplicável. 		

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
40. Alteração das dimensões dos comprimidos, cápsulas, supositórios ou pessários sem alteração da sua composição quantitativa ou qualitativa nem do seu peso médio		
a) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada e comprimidos com ranhura	Condições: 1, 2 (ver <i>infra</i>)	IB
b) Todos os restantes comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários	Condições: 1, 2	IA
Condições:		
1. O perfil de dissolução do produto reformulado é comparável ao antigo. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto deve ser comparável ao antigo.		
2. As especificações para libertação do produto acabado e as especificações do fim do seu prazo de validade permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito à dimensão).		
41. Alteração da dimensão da embalagem do produto acabado		
a) Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) de uma embalagem		
1. A alteração insere-se no âmbito das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens.	Condições: 1, 2 (ver <i>infra</i>)	IA
2. A alteração não se insere no âmbito das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens.	Condições: 1, 2	IB
b) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de produtos multidoses não parentéricos	Condições: 1, 2	IB
Condições:		
1. A nova dimensão da embalagem deve ser coerente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.		
2. O material de acondicionamento primário permanece inalterado.		
42. Alteração de:		
a) Prazo de validade do produto acabado		
1. Embalagem fechada	Condições: 1, 2, 3 (ver <i>infra</i>)	IB
2. Após a abertura inicial	Condições: 1, 2	IB
3. Após diluição ou reconstituição	Condições: 1, 2	IB
b) Condições de armazenamento do produto acabado ou do produto diluído/reconstituído	Condições: 1, 2, 4	IB
Condições:		
1. Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações aplicáveis acordadas continuam a ser observadas.		
2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.		
3. O prazo de validade não excede cinco anos.		
4. O produto em causa não é um medicamento biológico.		

Designação da alteração/condições a observar		Tipo
43. Adição, substituição ou supressão de um dispositivo de medição ou administração que não faça parte integrante do acondicionamento primário (excluem-se os dispositivos espaçadores para inaladores de dose fixa)		
a) Medicamentos para uso humano		
1. Adição ou substituição	Condições: 1, 2 (<i>ver infra</i>)	IA
2. Supressão	Condições: 3	IB
b) Medicamentos veterinários	Condições: 1, 2	IB
Condições:		
1. O dispositivo de medição proposto deve administrar com precisão a dose necessária do produto em causa, em conformidade com a posologia aprovada, devendo estar disponíveis os resultados dos estudos.		
2. O novo dispositivo é compatível com o medicamento.		
3. O medicamento continua a poder ser administrado com precisão.		
44. Alteração da especificação de um dispositivo de medição ou administração de um medicamento veterinário		
a) Limites de especificação mais estreitos	Condições: 1, 2, 3 (<i>ver infra</i>)	IA
	Condições: 2, 3	IB
b) Introdução de um novo parâmetro de ensaio	Condições: 2, 4	IB
Condições:		
1. A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).		
2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.		
3. Qualquer alteração deve efectuar-se dentro dos limites actualmente aprovados.		
4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.		
45. Alteração do procedimento analítico de um dispositivo de medição ou administração de um medicamento veterinário		
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	Condições: 1, 2, 3 (<i>ver infra</i>)	IA
b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição por um novo procedimento analítico	Condições: 2, 3, 4	IB
Condições:		
1. Está provado que o procedimento novo ou actualizado é, pelo menos, equivalente ao procedimento analítico anterior.		
2. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.		
3. Os resultados da validação do procedimento comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.		
4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.		

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
46. Alteração do resumo das características do medicamento essencialmente similar, na sequência de uma decisão da Comissão relativa a uma arbitragem para um medicamento original, em conformidade com o artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE ou o artigo 34.º da Directiva 2001/82/CE	IB
<p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="300 524 1230 577">1. O resumo das características do medicamento proposto é idêntico, nos pontos aplicáveis, ao resumo anexo à Decisão da Comissão relativa ao procedimento de arbitragem para o medicamento original.<li data-bbox="300 584 1134 611">2. O pedido deve ser submetido no prazo de 90 dias após a publicação da Decisão da Comissão.	

ANEXO II

ALTERAÇÃO DE UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO QUE RESULTE NUM PEDIDO DE EXTENSÃO PREVISTO NO ARTIGO 2.º

Estas alterações, que a seguir se enumeram, serão consideradas como um pedido de «extensão», tal como previsto no artigo 2.º

A extensão ou a alteração de uma autorização de introdução no mercado vigente deve ser concedida pelas autoridades competentes.

O nome do medicamento utilizada na extensão deve ser a mesma da autorização de introdução no mercado vigente.

A Comissão, em consulta com os Estados-Membros, a Agência e as partes envolvidas, elaborará e publicará orientações pormenorizadas sobre os documentos que devem ser apresentados.

Alterações que exigem um pedido de extensão

1. *Alterações da(s) substância(s) activa(s):*
 - i) substituição da substância ou das substâncias activas por um sal ou éster diferente (complexo/derivado) (com a mesma parte activa terapêutica), em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente,
 - ii) substituição por um outro isómero ou por uma mistura de isómeros diferente, ou de uma mistura por um único isómero (por exemplo, de uma mistura racémica por um único enantiómero), em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente,
 - iii) substituição de uma substância biológica ou de um produto biotecnológico por outro com uma estrutura molecular ligeiramente diferente; alteração do vector utilizado para produzir o antigénio/material de origem, incluindo um novo banco principal de células de origem diferente, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente,
 - iv) novo ligando ou mecanismo de acoplamento de medicamentos radiofármacos,
 - v) alteração do solvente de extracção ou do rácio do fármaco à base de plantas na preparação medicamentosa à base de plantas, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente.
2. *Alteração da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração:*
 - i) alteração da biodisponibilidade,
 - ii) alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação,
 - iii) alteração ou introdução de uma nova dosagem,
 - iv) alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica,
 - v) alteração ou introdução de uma nova via de administração ⁽¹⁾.
3. *Outras alterações específicas dos medicamentos veterinários destinados a animais produtores de alimentos*

Alteração ou adição das espécies a que se destinam.

⁽¹⁾ No que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, endovenosa, intramuscular, subcutânea e outras. No que respeita à administração a aves de capoeira, as vias respiratória, oral e ocular (nebulização) utilizadas na vacinação são consideradas as vias de administração equivalentes.