

Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril

Aprova o regime jurídico aplicável às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos de uso humano concedidas ao abrigo de procedimentos não abrangidos pelo ordenamento jurídico comunitário e a sua tipologia, bem como os pressupostos necessários à sua autorização

(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto)

Na sequência da aprovação do Regulamento (CE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho, que criou a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, passaram a coexistir três tipos de procedimentos de autorização de introdução de medicamentos no mercado, consoante a natureza e especificidade própria do medicamento ou do agente económico: procedimento centralizado, procedimento descentralizado ou de reconhecimento mútuo e procedimento nacional.

Os procedimentos centralizado e de reconhecimento mútuo estão previstos em diplomas comunitários próprios, competindo aos Estados membros adequar as suas ordens jurídicas às particularidades do procedimento descentralizado e definir, em termos amplos, as regras dos procedimentos nacionais.

A actual regulamentação nacional dos procedimentos de alteração das autorizações de introdução no mercado de medicamentos de uso humano consta, essencialmente, de dois diplomas: a Portaria n.º 78/96, de 11 de Março, e a Portaria n.º 190/98, de 21 de Março, que harmonizaram as normas nacionais com as regras comunitárias até agora em vigor.

As modificações introduzidas recentemente nos procedimentos comunitários aplicáveis tornam conveniente, neste momento, a alteração do regime a que obedece o procedimento nacional, mantendo a harmonização, na medida adequada, com os procedimentos comunitários, para benefício das empresas titulares, simplificação dos procedimentos e optimização do desempenho do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), autoridade competente no sector dos medicamentos.

Deste modo, em consonância com os Regulamentos (CE) n.ºs 1084/2003 e 1085/2003, da Comissão, ambos de 3 de Junho, o presente diploma estabelece e regulamenta três tipos de procedimentos a que podem estar submetidas as alterações a autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do procedimento nacional.

Assim, apesar de algumas especialidades de regime procedimental, passam a coexistir dois tipos principais de procedimentos de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano ao abrigo de um procedimento nacional. Em primeiro lugar, os de alteração menor, de tipo IA ou de tipo IB, as primeiras a operar de modo célere e a exigir um elevado grau de eficácia por parte da Administração, enquanto as segundas impõem uma avaliação mais cuidadosa, geralmente exigindo avaliação técnico-científica. Prevê-se mesmo que os particulares possam beneficiar de um mecanismo de aprovação automática ou tácita de alterações por parte da Administração, permitindo que esta concentre os recursos existentes na análise das alterações com implicações mais relevantes ou que coloquem especiais problemas de saúde pública, designadamente quanto à qualidade, segurança ou eficácia dos medicamentos. Por outro lado, este novo quadro permitirá orientar a intervenção do INFARMED para procedimentos novos de verificação da conformidade do fabrico e comercialização dos medicamentos com os respectivos termos de autorização de introdução no mercado através da realização de inspeções dirigidas de pré e pós-comercialização, reforçando, igualmente, a melhor adequação de recursos às práticas já em vigor na verificação da conformidade dos produtos avaliados no âmbito dos procedimentos centralizado e de reconhecimento mútuo.

Carácter específico continua a revestir o procedimento de transferência do titular de uma autorização de introdução no mercado, quando não se trate apenas da mudança do nome do mesmo, que se mantém inalterado. Não se justificando a sua supressão, nem a submissão aos regimes gerais atrás descritos, aproveitou-se para englobar no novo diploma o procedimento até hoje constante da Portaria n.º 190/98, de 21 de Março, facilitando a aplicação destas normas por parte dos agentes económicos.

Foram ouvidos a Ordem dos Médicos e a Ordem dos Farmacêuticos, bem como as associações representativas da indústria farmacêutica e dos profissionais de registos e regulamentação farmacêutica.

Assim:

Ao abrigo do disposto na alínea a) do n.º 1 do artigo 198.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

O presente diploma aprova o regime jurídico aplicável às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos de uso humano concedidas ao abrigo de procedimentos não abrangidos pelo ordenamento jurídico comunitário e a sua tipologia, bem como os pressupostos necessários à sua autorização.

Artigo 2.º

Definições

Para os efeitos do disposto neste diploma, entende-se por:

- a) «Alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado» a alteração dos termos em que uma autorização de introdução no mercado de um medicamento foi concedida, desde que não seja qualificável como extensão;
- b) «Alteração menor ou alteração de tipo IA ou alteração de tipo IB» a alteração prevista no anexo I ao presente diploma, que dele faz parte integrante, desde que respeite as condições aí previstas;
- c) «Alteração maior ou alteração de tipo II» a alteração que não possa ser qualificada como alteração menor ou como extensão de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano;
- d) «Extensão» a alteração de valor equivalente a uma nova autorização, nos casos previstos no anexo II ao presente diploma, que dele faz parte integrante, que pressupõe a apresentação de um novo pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano;
- e) «Transferência» a mudança do titular de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano, desde que não se traduza apenas na mudança do nome do titular, que permanece o mesmo;
- f) «Medida urgente de segurança» uma alteração transitória da informação sobre o medicamento constante da autorização de introdução no mercado que afecta as informações de segurança previstas no resumo das características do medicamento, nomeadamente indicações, posologia, contra-indicações, advertências e reacções adversas, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento.

Artigo 3.º

Alterações excluídas

O presente diploma não se aplica às extensões das autorizações de introdução no mercado de medicamentos de uso humano abrangidas pelo disposto no anexo II, as quais ficam sujeitas ao regime jurídico previsto para a autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano.

Artigo 4.º

Classificação das alterações e competência

1 - As alterações aos termos de uma autorização de introdução no mercado abrangidas pelo disposto no presente diploma classificam-se como:

- a) Menores ou de tipo I, regidas pelo disposto nos artigos 5.º e 6.º;
- b) Maiores ou de tipo II, que se regem pelo disposto no artigo 7.º;
- c) Transferências, que se regem pelo disposto no artigo 8.º

2 - A competência para a instrução e decisão dos procedimentos regulados neste diploma cabe ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), ao qual igualmente compete definir, por deliberação do conselho de administração, as

instruções e normas a observar para a apresentação das notificações e dos pedidos de alteração abrangidos pelo disposto no presente diploma.

Artigo 5.º

Das alterações de tipo I

1 - Por cada alteração menor de tipo IA ou de tipo IB, o titular da autorização de introdução no mercado deve submeter ao INFARMED uma notificação, instruída com os seguintes elementos:

- a) Documentação comprovativa da alteração produzida, incluindo os documentos modificados em virtude da alteração;
- b) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- c) Referência a outras notificações apresentadas ou a apresentar relativamente a alterações do mesmo tipo e da mesma autorização de introdução no mercado, salvo no caso previsto no número seguinte;
- d) Versão revista do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo, se a alteração implicar uma tal revisão.

2 - Se uma alteração menor de tipo IA implicar outras alterações de tipo IA ou se uma alteração de tipo IB implicar alterações de tipo IA e ou de tipo IB, estas podem ser incluídas numa única notificação, a qual deve descrever a relação existente entre as várias alterações do mesmo tipo efectuadas, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

Artigo 6.º

Decisão das alterações de tipo I

1 - A notificação de uma alteração de tipo IA em conformidade com o disposto nos n.ºs 1 e 2 do artigo anterior deve ser objecto de deliberação do conselho de administração do INFARMED no prazo de 14 dias.

2 - Sem prejuízo do disposto nos n.ºs 5 a 8, presume-se tacitamente deferida a alteração notificada ao abrigo do número anterior, se o conselho de administração do INFARMED não se pronunciar no prazo previsto.

3 - A notificação de uma alteração de tipo IB em conformidade com o disposto nos n.ºs 1 e 2 do artigo anterior deve ser validada pelo INFARMED no prazo de cinco dias contados da data da notificação.

4 - As notificações de alterações de tipo IB validadas nos termos do n.º 3 consideram-se tacitamente deferidas se, no prazo de 30 dias contados da validação e sem prejuízo do disposto nos números seguintes, o conselho de administração do INFARMED não proferir acto expresso de indeferimento devidamente fundamentado, não havendo lugar à audiência a que se referem os artigos 100.º e seguintes do Código do Procedimento Administrativo (CPA), aprovado pelo Decreto-Lei n.º 442/91, de 15 de Novembro, na redacção que lhe foi conferida pelo Decreto-Lei n.º 6/96, de 31 de Janeiro.

5 - Em caso de indeferimento, o notificante pode alterar a notificação, por forma a atender aos fundamentos da deliberação, aplicando-se, com as devidas adaptações, o previsto nos n.ºs 3 e 4, ou apresentar nova notificação.

6 - Se a notificação prevista nos n.ºs 1, 3 e 4 for apresentada de forma irregular ou não se apresentar devidamente instruída, o INFARMED, no prazo de cinco dias contados da apresentação da mesma, convida o notificante a completar ou corrigir a notificação em prazo que não excederá os cinco dias consecutivos.

7 - Se, após a recepção da notificação, devidamente instruída, o INFARMED considerar necessária a prestação de informações complementares, solicita as mesmas ao notificante, fixando um prazo para o efeito.

8 - Os prazos previstos nos n.ºs 1, 3 e 4 suspendem-se até ao termo dos prazos previstos ou fixados ao abrigo dos n.ºs 6 e 7, considerando-se indeferidos os pedidos de alteração se a notificação não for completada ou corrigida ou as informações transmitidas.

9 - Os actos praticados pelo INFARMED ao abrigo do presente artigo são comunicados ao notificante.

Artigo 7.º

Decisão das alterações de tipo II

1 - A decisão sobre a autorização de alterações maiores ou de tipo II a uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano compete ao conselho de administração do INFARMED, nos termos previstos nos números seguintes.

2 - Por cada alteração, o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento deve submeter ao INFARMED um pedido, instruído com os seguintes elementos:

- a) Dados e documentos comprovativos previstos para a instrução de um requerimento de autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano;
- b) Dados justificativos da alteração solicitada;
- c) Versão revista dos documentos alterados na sequência do pedido, incluindo, se for caso disso, o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo, se a alteração implicar uma tal revisão;
- d) Adendas ou relatórios actualizados, avaliações críticas ou sumários realizados por peritos, tendo em conta as alterações requeridas;
- e) Referência a outros pedidos de alteração maior da mesma autorização de introdução no mercado já apresentados ou a apresentar, sem prejuízo do disposto no número seguinte;
- f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- g) No caso de alterações relacionadas com questões de segurança, uma proposta justificada de prazo para a implementação das mesmas.

3 - Se uma alteração maior implicar outras alterações maiores da mesma autorização de introdução no mercado, os vários pedidos podem ser cumulados, descrevendo-se a relação existente entre as várias alterações requeridas, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

4 - Sem prejuízo do disposto nos números seguintes, o INFARMED deve, no prazo de 60 dias, excepcionalmente prorrogável por mais 30 dias no caso de

modificações ou alargamento das indicações terapêuticas, decidir cada pedido de alteração maior apresentado.

5 - No prazo previsto no número anterior, o INFARMED pode ordenar ao requerente a prestação de informações complementares, em prazo para o efeito fixado, ficando suspensos os prazos de decisão até à recepção das informações solicitadas.

6 - A decisão do pedido é notificada ao requerente.

7 - O conselho de administração do INFARMED define, por regulamento, os elementos ou documentos cuja apresentação pode ser dispensada, ao abrigo do disposto na alínea a) do n.º 2.

Artigo 8.º Transferência

1 - À transferência do titular de uma autorização de introdução no mercado, nos termos do previsto na alínea e) do artigo 2.º, aplica-se o disposto nos números seguintes.

2 - A transferência é autorizada pelo conselho de administração do INFARMED, no prazo de 60 dias contados da data da apresentação do requerimento previsto no número seguinte.

3 - O requerimento deve ser apresentado ao INFARMED pelo titular da autorização de introdução no mercado, instruído com os seguintes elementos:

- a) Nome do medicamento a que a transferência se refere, número(s) da autorização e data(s) da respectiva concessão;
- b) Identificação, incluindo sede ou residência, do titular da autorização de introdução no mercado e da pessoa em favor da qual a transferência deve ser efectuada;
- c) Proposta comum das pessoas referidas na alínea anterior, relativamente à data a partir da qual a transferência deve produzir efeitos, se autorizada;
- d) Documento comprovativo de que o processo relativo ao medicamento em questão, devidamente actualizado e completo, foi ou será colocado à disposição da pessoa a favor de quem a transferência deve ser efectuada;
- e) Resumo das características do medicamento, projecto de acondicionamento primário, de embalagem e de folheto informativo, com os elementos referentes à pessoa em favor da qual a transferência deve ser efectuada;
- f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;
- g) Certidão, certificado ou outros documentos comprovativos da posse, pela pessoa em favor de quem a transferência deve ser efectuada, das habilitações e da competência e experiência exigidas por lei ao titular de uma autorização de introdução no mercado;
- h) Documento que identifique o técnico responsável pela farmacovigilância, acompanhado do respectivo curriculum vitae, morada e números de contacto telefónico e electrónico;
- i) Documento identificando o departamento científico responsável pela informação relativa ao medicamento, acompanhado do curriculum vitae do respectivo responsável, morada e números de contacto telefónico e electrónico.

4 - Os documentos referidos nas alíneas c), d), g), h) e i) do número anterior devem ser assinados pelo requerente e pela pessoa em favor de quem a transferência deve ser efectuada.

5 - O requerimento deve limitar-se a uma única transferência, devendo ser indeferido sempre que:

- a) Não seja apresentado em conformidade com o disposto nos números anteriores; ou
- b) A pessoa em favor da qual a transferência deva ser efectuada não esteja estabelecida num Estado membro da União Europeia.

Artigo 9.º

Alterações provisórias por motivos de saúde pública

No caso de pandemia relacionada com um vírus, designadamente o da gripe humana, desde que devidamente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde, ou no quadro da rede de vigilância epidemiológica e de controlo das doenças transmissíveis na União Europeia, instituída pela Decisão n.º 2119/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de Setembro, o conselho de administração do INFARMED pode, a título excepcional e temporário, tomar uma decisão provisória relativa a um pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado, sem prejuízo da apresentação de dados completos relativos à segurança e eficácia clínicas da vacina e da aplicação, paralela, do procedimento previsto no presente diploma.

Artigo 10.º

Medidas urgentes de segurança

1 - Em caso de risco para a saúde pública, o titular de uma autorização de introdução no mercado deve adoptar medidas urgentes de segurança, devendo comunicá-las imediatamente ao INFARMED, para os efeitos previstos no número seguinte.

2 - No prazo de vinte e quatro horas após a comunicação referida no número anterior e antes da implementação das medidas previstas no número anterior pelo respectivo titular da autorização de introdução no mercado, o conselho de administração do INFARMED pode:

- a) Deliberar impedir a adopção das medidas urgentes de segurança;
- b) Determinar as formas de implementação das medidas urgentes de segurança, em articulação com o titular da autorização de introdução no mercado.

3 - Independentemente do disposto nos números anteriores, o conselho de administração do INFARMED pode adoptar, nos termos da lei, as medidas urgentes de segurança ou outras medidas necessárias para a defesa e garantia da saúde pública.

4 - O disposto nos números anteriores não prejudica a obrigação de apresentação, pelo titular da autorização de introdução no mercado, no prazo de 15 dias após o início da implementação das medidas urgentes de segurança, do requerimento previsto nos artigos 5.º ou 7.º, devidamente instruído.

5 - As comunicações previstas nos n.ºs 1 e 2 são feitas por via electrónica ou por telecópia, em termos a definir por deliberação do conselho de administração do INFARMED.

Artigo 11.º
Custos dos actos

1 - Pelos actos relativos a procedimentos previstos no presente diploma é devida uma taxa, de montante e condições de aplicação a fixar por portaria do Ministro da Saúde.

2 - O produto das taxas cobradas constitui receita própria do INFARMED.

Artigo 12.º
Fiscalização

A fiscalização do cumprimento das normas do presente diploma compete ao INFARMED, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.

Artigo 13.º
Infracções e sanções

1 - O incumprimento das obrigações impostas pelo presente diploma e anexos a notificantes ou requerentes pode determinar a suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado, por deliberação do conselho de administração do INFARMED.

2 - O incumprimento do disposto no presente diploma e anexos, incluindo a não implementação das alterações notificadas ou requeridas e aprovadas, constitui contra-ordenação punível nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 92.º e do artigo 93.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, na redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro.

Artigo 14.º
Norma revogatória

São revogados o artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, a Portaria n.º 78/96, de 11 de Março, e a Portaria n.º 190/98, de 21 de Março.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 11 de Fevereiro de 2004. - *José Manuel Durão Barroso - Maria Celeste Ferreira Lopes Cardona - Carlos Manuel Tavares da Silva - Luís Filipe Pereira.*

Promulgado em 25 de Março de 2004.

Publique-se.

O Presidente da República, *JORGE SAMPAIO.*

Referendado em 31 de Março de 2004.

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

ANEXO I

Alterações menores

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
1 — Alteração do nome ou da morada do titular da autorização de introdução no mercado Condição — o titular da autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade jurídica.	IA
2 — Alteração do nome (denominação comercial ou de fantasia) de um medicamento Condição — o nome não se pode confundir com os nomes de outros medicamentos já existentes ou com a denominação comum internacional.	IB
3 — Alteração do nome de uma substância activa Condição — a substância activa deve permanecer inalterada.	IA
4 — Alteração do nome ou da morada do fabricante da substância activa, no caso de não existir um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia Condição — o local de fabrico deve permanecer inalterado.	IA
5 — Alteração do nome ou da morada do fabricante do produto acabado Condição — o local de fabrico deve permanecer inalterado.	IA
6 — Alteração do código ATC ou da Classificação Farmacoterapêutica Nacional Condição — alteração após a autorização ou a rectificação do código ATC pela OMS.	IA
7 — Substituição ou adição de um 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 (v. infra)	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) Todos os restantes processos de fabrico, excepto libertação de lotes — condições: 1, 2, 4, 5	IB
Condições:	
1) Inspeção satisfatória realizada nos últimos três anos pelos serviços de inspeção de um Estado membro do espaço económico europeu (EEE) ou de um país onde vigore um acordo de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico com a União Europeia.	
2) Local com autorização expressa (para fabricar a forma farmacêutica ou o medicamento em causa).	
3) O medicamento em causa não é um medicamento estéril.	
4) Existência de um plano de validação, ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico no novo local, de acordo com o protocolo aprovado, com pelo menos três lotes constituídos à escala de produção.	
5) O medicamento em causa não é um medicamento biológico.	
8 — Alteração ao sistema de libertação dos lotes e de ensaios de controlo da qualidade do produto acabado:	
a) Substituição ou adição de um local onde os ensaios/o controlo dos lotes se efectuam — condições: 2, 3, 4 (v. infra)	IA
b) Substituição ou adição de um fabricante responsável pela libertação dos lotes:	
1) Excluindo ensaios/controlo de lotes — condições: 1,	IA
2) Incluindo ensaios/controlo de lotes — condições: 1, 2, 3, 4 .	IA
Condições:	
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.	
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) Condição: nenhuma.	IA

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>10 — Alteração menor do processo de fabrico da substância activa</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 da substância activa. 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 de substâncias derivadas de plantas e o processo de fabrico permanecem inalterados. 	IB
<p>11 — Alteração da dimensão dos lotes da substância activa ou do produto intermédio:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Aumento até 10 vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado — condições: 1, 2, 3, 4 (v. infra) b) Redução de escala — condições: 1, 2, 3, 4, 5 c) Aumento superior a 10 vezes da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado — condições: 1, 2, 3, 4 <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) As alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento de escala como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes. 2) Para a dimensão proposta para os lotes, devem estar disponíveis os resultados analíticos de, pelo menos, dois ensaios realizados 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. 	IA IA IB
<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Limites de especificação mais estreitos: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3 b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação de: <ol style="list-style-type: none"> 1) Uma substância activa — condições: 2, 4, 5 2) Matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes utilizados no processo de fabrico de uma substância activa — condições: 2, 4 <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 do intervalo dos limites actualmente aprovados. 4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora. 5) A substância activa não é uma substância biológica. 	IA IB IB IB
<p>13 — Alteração do procedimento analítico relativo a uma substância activa ou às matérias-primas, produto intermédio ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3, 5 (v. infra) b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou a adição de um procedimento analítico — condições: 2, 3, 4, 5 <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 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. b) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis. c) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior. d) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora. e) A substância activa, as matérias-primas, produtos intermédios ou reagentes não são substâncias biológicas. 	IA IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>14 — Alteração do fabricante da substância activa ou das matérias-primas, produto intermédio ou reagentes do processo de fabrico da substância activa, na ausência de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia:</p> <p>a) Alteração do local de um fabricante já aprovado (substituição ou adição) — condições: 1, 2, 4 (v. infra)</p> <p>b) Novo fabricante (substituição ou adição) — condições: 1, 2, 3, 4</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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 idênticos aos já aprovados. 2) O fabricante, quando utiliza materiais de origem humana ou animal no processo, não recorre a nenhum fornecedor novo, que implique a realização de uma avaliação de segurança vírica ou de cumprimento da norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários. 3) O actual ou o novo fabricante da substância activa não possui um dossier principal do medicamento (DMF — drug master file). 4) A alteração não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica. 	<p>IB IB</p>
<p>15 — Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a uma substância activa ou às matérias-primas, produto intermédio ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa:</p> <p>a) Por um fabricante actualmente aprovado — condições: 1, 2, 4 (v. infra)</p> <p>b) Por um novo fabricante (substituição ou adição):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Substância esterilizada — condições: 1, 2, 3, 4 2) Outras substâncias — condições: 1, 2, 3, 4 <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) As especificações do produto acabado de libertação e de fim do prazo de validade permanecem inalteradas. 2) 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 aplicável. 3) 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. 4) O processo de fabrico da substância activa, das matérias-primas, do produto intermédio ou dos reagentes não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja exigida uma avaliação dos dados relativos à segurança vírica. 	<p>IA IB IA</p>
<p>16 — Apresentação de um certificado de conformidade de EET (encefalopatias espongiformes transmissíveis) da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado para uma substância activa ou matérias-primas, produto intermédio ou reagentes utilizados no processo de fabrico da substância activa para um fabricante e um processo de fabrico actualmente aprovados</p>	<p>IA</p>
<p>17 — Alteração de:</p> <p>a) Período de reensaio da substância activa — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>b) Condições de conservação da substância activa — condições: 1, 2</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações 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) A substância activa não é uma substância biológica. 	<p>IB IB</p>
<p>18 — Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Observar as mesmas características funcionais do excipiente. 2) 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, cf. norma orientadora sobre biodisponibilidade e bioequivalência, anexo II). Para os 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. 3) Nenhum excipiente novo deve incluir o uso de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais seja necessária uma avaliação de dados de segurança vírica. 4) Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica. 	<p>IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>5) Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou lotes 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 imediatamente transmitidos à autoridade competente, caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).</p> <p>19 — Alteração da especificação de um excipiente:</p> <p>a) Limites de especificação mais estreitos: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3</p> <p>b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação — condições: 2, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <p>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).</p> <p>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.</p> <p>3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p>5) A alteração não diz respeito a adjuvantes das vacinas ou a excipientes de origem biológica.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>20 — Alteração do procedimento analítico de um excipiente:</p> <p>a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3, 5 (v. infra)</p> <p>b) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a um excipiente biológico — condições: 1, 2, 3</p> <p>c) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição por um novo procedimento analítico — condições: 2, 3, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <p>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.</p> <p>2) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.</p> <p>3) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p>5) O excipiente não é um excipiente biológico.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>21 — Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente:</p> <p>a) Por um fabricante actualmente aprovado — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>b) Por um novo fabricante (substituição ou adição):</p> <p>1) Substância esterilizada — condições: 1, 2, 3</p> <p>2) Outras substâncias — condições: 1, 2, 3</p> <p>Condições:</p> <p>1) As especificações para libertação do produto acabado e as especificações relativas ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas.</p> <p>2) Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.</p> <p>3) O processo de fabrico do excipiente não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja exigida uma avaliação dos dados relativos à segurança vírica.</p>	<p>IB</p> <p>IA</p>
<p>22 — Apresentação de um certificado de conformidade de EET da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente — por um fabricante actualmente aprovado ou por um novo fabricante (substituição ou adição) — condição: nenhuma</p>	<p>IA</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>23 — Alteração da origem de um excipiente ou reagente, passando de material de risco em matéria de TSE para material vegetal ou sintético:</p> <p><i>a)</i> Excipiente ou reagente utilizado no fabrico de uma substância activa biológica ou no fabrico de um produto acabado que contenha uma substância activa biológica — condição: 1 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Outros casos — condição: 1</p> <p>Condição:</p> <p>1) As especificações de libertação do excipiente e do fim do prazo de validade do produto acabado e do excipiente permanecem inalteradas.</p>	<p>IB</p> <p>IA</p>
<p>24 — Alteração na síntese ou na recuperação de fabrico de um excipiente que não consta da Farmacopeia (quando descrita no processo)</p> <p>Condições:</p> <p>1) As especificações não são afectadas negativamente; não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades físico-químicas.</p> <p>2) O excipiente não é uma substância biológica.</p>	<p>IB</p>
<p>25 — Alteração destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na Farmacopeia Nacional de um Estado membro:</p> <p><i>a)</i> 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:</p> <p>1) Substância activa — condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p>2) Excipiente — condições: 1, 2</p> <p><i>b)</i> Alteração para fins de conformidade com a actualização da monografia aplicável constante na Farmacopeia Europeia ou na Farmacopeia Nacional de um Estado membro:</p> <p>i) Substância activa — condições: 1, 2</p> <p>ii) Excipiente — condições: 1, 2</p> <p>Condições:</p> <p>1) Alteração destinada exclusivamente a cumprir o disposto na Farmacopeia.</p> <p>2) Especificações (suplementares à farmacopeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.</p>	<p>IB</p> <p>IB</p> <p>IA</p> <p>IA</p>
<p>26 — Alteração das especificações relativas ao acondicionamento primário do produto acabado:</p> <p><i>a)</i> Limites de especificação mais estreitos:</p> <p>Condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>Condições: 2,</p> <p><i>b)</i> Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação — condições: 2, 4</p> <p>Condições:</p> <p>1) A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, efectuado durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).</p> <p>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.</p> <p>3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>27 — Alteração do procedimento analítico relativo ao acondicionamento primário do produto acabado:</p> <p><i>a)</i> Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p><i>b)</i> Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou a adição de um novo procedimento analítico — condições: 2, 3, 4</p> <p>Condições:</p> <p>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).</p> <p>2) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis.</p> <p>3) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>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 de tipo <i>flip-off</i>, anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protector das agulhas)</p> <p>Condição — 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>	IA
<p>29 — Alteração na composição qualitativa e ou quantitativa do material de acondicionamento primário:</p> <p>a) Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas — condições: 1, 2, 3, 4 (v. infra)</p> <p>b) Todas as restantes formas farmacêuticas:</p> <p>Condições: 1, 2, 3, 4</p> <p>Condições: 1, 3, 4</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) O produto em causa não é um produto biológico ou esterilizado. 2) A alteração diz apenas respeito ao mesmo tipo e material de acondicionamento (por exemplo, de uma embalagem de blister para outra embalagem de blister). 3) O material de acondicionamento proposto deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes. 4) 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 imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). 	IB IA IB
<p>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 válvula doseadora:</p> <p>a) Supressão de um fornecedor — condição: 1 (v. infra)</p> <p>b) Substituição ou adição de um fornecedor — condições: 1, 2, 3, 4</p> <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Não há qualquer supressão de um componente ou de um dispositivo de acondicionamento. 2) A composição quantitativa e qualitativa das componentes/dos dispositivos de acondicionamento permanece inalterada. 3) As especificações e os métodos de controlo da qualidade são, pelo menos, equivalentes. 4) O método e as condições de esterilização permanecem inalterados, se aplicável. 	IA IB
<p>31 — Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do medicamento:</p> <p>a) Limites mais estreitos dos controlos em processo:</p> <p>Condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>Condições: 2, 3</p> <p>b) Adição de novos ensaios e limites — condições: 2, 4</p> <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, nem de dúvidas sobre a estabilidade. 3) Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados. 4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora. 	IA IB IB
<p>32 — Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado:</p> <p>a) Aumento de 10 vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado — condições: 1, 2, 3, 4, 5 (v. infra)</p> <p>b) Redução de escala até 10 vezes — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6</p> <p>c) Outras situações — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p> <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 alterações dos métodos de fabrico e ou de 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 de acordo com o protocolo aprovado, com pelo menos três lotes da nova dimensão proposta, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis. 	

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>5) Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica.</p> <p>6) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.</p> <p>7) Foram iniciados estudos de estabilidade relevantes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala piloto ou em lote 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 imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).</p> <p>33 — Alteração menor do fabrico do produto acabado</p> <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 clássica. 5) Foram iniciados estudos de estabilidade relevantes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala piloto ou em lote 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 imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). 	IB
<p>34 — Alteração do sistema de coloração ou aromatização utilizado actualmente no produto acabado:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Redução ou supressão de um ou mais componentes do: <ol style="list-style-type: none"> 1) Sistema de coloração — condições: 1, 2, 3, 4 (v. infra) 2) Sistema de aromatização — condições: 1, 2, 3, 4 b) Aumento, adição ou substituição de um ou mais componentes do: <ol style="list-style-type: none"> 1) Sistema de coloração — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6 2) Sistema de aromatização — condições: 1, 2, 3, 4, 5, 6 <p>Condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Não há alteração das características funcionais da forma 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 ao aspecto/odor/sabor e, se for caso disso, à supressão ou à adição de um ensaio de identificação. 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 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 imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). Além disso, devem realizar-se ensaios de fotoestabilidade, se aplicável. 5) Quaisquer componentes novos devem cumprir o disposto nas normas aplicáveis (por exemplo, o Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, e o Decreto-Lei n.º 94/98, de 15 de Abril, relativo aos corantes, e a Portaria n.º 620/90, de 3 de Agosto, na sua redacção actual, relativa aos aromatizantes). 6) Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal no processo para os quais seja necessária uma avaliação em matéria de segurança vírica ou de cumprimento da actual norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários. 	IA IA IB IB
<p>35 — Alteração do peso do revestimento dos comprimidos ou alteração do peso do invólucro das cápsulas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Formas farmacêuticas orais de libertação imediata — condições: 1, 3, 4 (v. infra) b) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada — condições: 1, 2, 3, 4. <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. 	IA IB

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>3) A especificação do produto acabado foi apenas actualizada, se aplicável, no que respeita ao peso e às dimensões.</p> <p>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 imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).</p> <p>36 — Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho:</p> <p>a) Formas farmacêuticas esterilizadas e medicamentos biológicos — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>b) Outras formas farmacêuticas — condições: 1, 2, 3</p> <p>Condições:</p> <p>1) Não há alteração da composição quantitativa ou qualitativa do recipiente.</p> <p>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.</p> <p>3) Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto (três, no caso de medicamentos biológicos) ou lotes à escala de produção e os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses (seis meses, no caso de medicamentos biológicos) estão à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados à autoridade competente caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).</p>	<p>IB</p> <p>IA</p>
<p>37 — Alteração da especificação do produto acabado:</p> <p>a) Limites de especificação mais estreitos: Condições: 1, 2, 3 (v. infra) Condições: 2, 3</p> <p>b) Adição de um novo parâmetro de ensaio — condições: 2, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <p>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).</p> <p>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.</p> <p>3) Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p>5) O procedimento analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>38 — Alteração do procedimento analítico do produto acabado:</p> <p>a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado — condições: 1, 2, 3, 4, 5 (v. infra)</p> <p>b) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico — condições: 1, 2, 3, 4 .</p> <p>c) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a sua substituição ou a adição de um novo procedimento analítico — condições: 2, 3, 4, 5</p> <p>Condições:</p> <p>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).</p> <p>2) Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.</p> <p>3) Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.</p> <p>4) Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.</p> <p>5) O procedimento analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>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</p> <p>Condições:</p> <p>1) As especificações do produto acabado de libertação e de fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito ao aspecto).</p> <p>2) Qualquer tinta nova deve cumprir o disposto na legislação farmacêutica aplicável.</p>	<p>IA</p>

Designação da alteração/condições a observar	Tipo
<p>40 — Alteração das dimensões dos comprimidos, cápsulas, supositórios ou pessários sem alteração da sua composição quantitativa ou qualitativa nem do seu peso médio:</p> <p>a) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada e comprimidos com ranhura — condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p>b) Todos os restantes comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários — condições: 1, 2</p> <p>Condições:</p> <p>1) O perfil de dissolução do produto reformulado é comparável ao antigo. Para os 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.</p> <p>2) As especificações do produto acabado de libertação e de fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto as dimensões).</p>	<p>IB</p> <p>IA</p>
<p>41 — Alteração da dimensão da embalagem do produto acabado:</p> <p>a) Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) de uma embalagem:</p> <p>1) A alteração insere-se no intervalo das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens — condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p>2) A alteração não se insere no intervalo das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens — condições: 1, 2</p> <p>b) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de produtos multidose não parentéricos — condições: 1, 2</p> <p>Condições:</p> <p>1) A nova dimensão da embalagem deve ser coerente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.</p> <p>2) O material de acondicionamento primário permanece inalterado.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>42 — Alteração de:</p> <p>a) Prazo de validade do produto acabado:</p> <p>1) Embalagem comercial fechada — condições: 1, 2, 3 (v. infra)</p> <p>2) Após a abertura inicial — condições: 1, 2</p> <p>3) Após diluição ou reconstituição — condições: 1, 2</p> <p>b) Condições de armazenamento do produto acabado ou do produto diluído/reconstituído — condições: 1, 2, 4</p> <p>Condições:</p> <p>1) Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações relevantes acordadas continuam a ser observadas.</p> <p>2) A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.</p> <p>3) O prazo de validade não excede cinco anos.</p> <p>4) O produto em causa não é um medicamento biológico.</p>	<p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p> <p>IB</p>
<p>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 válvula doseadora):</p> <p>1) Adição ou substituição — condições: 1, 2 (v. infra)</p> <p>2) Supressão — condição: 3</p> <p>Condições:</p> <p>1) O dispositivo de medição proposto deve administrar com precisão a dose necessária do produto em causa, em conformidade com a posologia aprovada. Devem estar disponíveis os resultados desses estudos.</p> <p>2) O novo dispositivo é compatível com o medicamento.</p> <p>3) O medicamento continua a ser administrado com precisão.</p>	<p>IA</p> <p>IB</p>
<p>44 — Alteração do resumo das características de um 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 n.º 2001/83/CE</p> <p>Condições:</p> <p>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.</p> <p>2) O pedido deve ser submetido no prazo de 90 dias após a publicação da decisão da Comissão.</p>	<p>IB</p>

ANEXO II

Extensão

As alterações que a seguir se enumeram devem considerar-se como um pedido de «extensão», tal como previsto nos artigos 2.º e 3.º do presente diploma.

O pedido de extensão de autorização de introdução no mercado de um medicamento de uso humano deve manter o mesmo nome do medicamento existente, salvaguardando-se a possibilidade de apresentar um pedido novo, distinto e completo de autorização de introdução no mercado relativa a um medicamento que já tenha sido autorizado com um nome e um resumo das características do medicamento diferentes.

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 (no que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, intravenosa, intramuscular, subcutânea e outras).