

Este documento constitui um instrumento de documentação e não vincula as instituições

► **B**

REGULAMENTO (CE) N.º 1234/2008 DA COMISSÃO

de 24 de Novembro de 2008

relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(JO L 334 de 12.12.2008, p. 7)

Alterado por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
► M1	Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012	L 209	4	4.8.2012

**REGULAMENTO (CE) N.º 1234/2008 DA COMISSÃO****de 24 de Novembro de 2008****relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários****(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 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários ⁽¹⁾, nomeadamente o n.º 1 do artigo 39.º,

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 ⁽²⁾, nomeadamente o n.º 1 do artigo 35.º,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos ⁽³⁾, nomeadamente o n.º 4 do artigo 16.º e o n.º 6 do artigo 41.º,

Considerando o seguinte:

- (1) O quadro normativo comunitário relativo às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado é definido pelo 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 ⁽⁴⁾ e o Regulamento (CE) n.º 1085/2003 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 no âmbito do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho ⁽⁵⁾. Tendo em conta a experiência prática de aplicação destes regulamentos, afigura-se adequado proceder à sua revisão, a fim de tornar o quadro normativo mais simples, claro e flexível, preservando o mesmo nível de protecção da saúde pública e da saúde dos animais.
- (2) Convém, por conseguinte, adaptar os procedimentos previstos no Regulamento (CE) n.º 1084/2003 e no Regulamento (CE) n.º 1085/2003 sem, contudo, alterar os princípios gerais que servem de base a esses procedimentos. Por razões de proporcionalidade, os medicamentos homeopáticos e medicamentos tradicionais à base de plantas aos quais não tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado mas estejam sujeitos a um procedimento de registo simplificado devem ser excluídos do âmbito de aplicação do presente regulamento.

⁽¹⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

⁽²⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

⁽⁵⁾ JO L 159 de 27.6.2003, p. 24.

▼B

- (3) As alterações dos medicamentos podem ser classificadas em diferentes categorias, consoante o nível de risco para a saúde pública ou a saúde dos animais e as repercussões na qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão. Por conseguinte, convém definir cada uma dessas categorias. A fim de reforçar a previsibilidade, convém igualmente estabelecer orientações relativas às especificações das diversas categorias de alteração e actualizá-las regularmente à luz dos progressos científicos e técnicos, tendo sobretudo em conta a evolução no domínio da harmonização internacional. Deve atribuir-se à Agência Europeia de Medicamentos (a seguir designada «Agência») e aos Estados-Membros competência para formular recomendações relativas à classificação de alterações não previstas.
- (4) Convém esclarecer que determinadas alterações que, potencialmente, maiores repercussões terão sobre a qualidade, segurança ou eficácia dos medicamentos exigem uma avaliação científica exaustiva, à semelhança das avaliações realizadas para efeitos da concessão de novas autorizações de introdução no mercado.
- (5) A fim de reduzir ainda mais o número total de procedimentos de alteração e permitir que as autoridades competentes se orientem para as alterações que têm, de facto, repercussões sobre a qualidade, a segurança ou a eficácia, deve introduzir-se, para determinadas alterações menores, um sistema de apresentação de relatórios anuais. Essas alterações não devem carecer de qualquer aprovação prévia e devem ser notificadas no prazo de doze meses a contar da sua aplicação. No entanto, não devem ser objecto deste sistema de apresentação de relatórios anuais outros tipos de alterações menores que requerem uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão.
- (6) Embora cada alteração deva ser objecto de um pedido distinto, poderá, todavia, autorizar-se o agrupamento de alterações em determinados casos, a fim de facilitar a análise das alterações e reduzir os encargos administrativos. O agrupamento de alterações dos termos de várias autorizações de introdução no mercado de um único titular deve ser autorizado apenas na medida em que todas as autorizações de introdução no mercado em causa sejam afectadas por aquele mesmo grupo de alterações.
- (7) A fim de evitar a duplicação de esforços no que respeita à avaliação das alterações dos termos de diversas autorizações de introdução no mercado, deve instituir-se um procedimento de partilha de trabalho no âmbito do qual uma autoridade, seleccionada de entre as autoridades competentes dos Estados-Membros e da Agência, examinará a alteração em nome das restantes autoridades competentes envolvidas.
- (8) Devem prever-se disposições que reflectam as disposições estabelecidas nas Directivas 2001/82/CE e 2001/83/CE, no que diz respeito às funções dos grupos de coordenação instituídos ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/82/CE e do artigo 27.º da Directiva 2001/83/CE, no intuito de intensificar a cooperação entre os Estados-Membros e permitir a resolução de diferendos relativos à avaliação de determinadas alterações.
- (9) O presente regulamento deve esclarecer em que contexto é permitido ao titular de uma autorização de introdução no mercado aplicar uma determinada alteração, uma vez que tal esclarecimento é essencial para os operadores económicos.

▼B

- (10) Deve prever-se um período de transição, a fim de dar a todas as partes interessadas, em especial as autoridades dos Estados-Membros e a indústria, o tempo necessário para se adaptarem ao novo quadro normativo.
- (11) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano e do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

ADOPTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

*Artigo 1.º***Objecto e âmbito de aplicação****▼M1**

1. O presente regulamento estabelece as disposições relativas à análise da alteração dos termos de todas as autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Directiva 2001/83/CE, a Directiva 2001/82/CE e a Directiva 87/22/CEE do Conselho ⁽¹⁾.

▼B

2. O presente regulamento não se aplica às transferências de uma autorização de introdução no mercado de um titular de uma autorização de introdução no mercado (a seguir designado «o titular») para outro.
3. O capítulo II aplica-se exclusivamente às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo da Directiva 87/22/CEE, do capítulo 4 da Directiva 2001/82/CE ou do capítulo 4 da Directiva 2001/83/CE.

▼M1

3.º-A O capítulo II-A é aplicável apenas às alterações dos termos de autorizações de introdução do mercado exclusivamente nacionais.

▼B

4. O capítulo III aplica-se exclusivamente às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004 (a seguir designadas «autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado»).

*Artigo 2.º***Definições**

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

▼M1

1. «Alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado» ou «alteração», qualquer modificação:
- a) Das informações referidas no artigo 12.º, n.º 3, nos artigos 13.º a 14.º e no anexo I da Directiva 2001/82/CE, no artigo 8.º, n.º 3, nos artigos 9.º a 11.º e no anexo I da Directiva 2001/83/CE, no artigo 6.º, n.º 2, e no artigo 31.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, ou no artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007;

⁽¹⁾ JO L 15 de 17.1.1987, p. 38.

▼ M1

- b) Dos termos da decisão que concede a autorização de introdução no mercado de um medicamento para uso humano, incluindo o resumo das características do medicamento e todas as condições, obrigações ou restrições que afetem a autorização de introdução no mercado, ou modificações da rotulagem ou do folheto informativo associadas a modificações do resumo das características do medicamento;
- c) Dos termos da decisão que concede a autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário, incluindo o resumo das características do medicamento e todas as condições, obrigações ou restrições que afetem a autorização de introdução no mercado, ou modificações da rotulagem ou do folheto informativo.

▼ B

- 2. «Alteração menor de tipo IA», qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão sejam pouco significativas ou inexistentes.
- 3. «Alteração maior de tipo II», qualquer alteração que não constitua uma extensão e possa ter repercussões significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão.
- 4. «Extensão da autorização de introdução no mercado» ou «extensão», qualquer alteração constante do anexo I que observe as condições previstas no referido anexo.
- 5. «Alteração menor de tipo IB», qualquer alteração que não constitua uma alteração menor de tipo IA, nem uma alteração maior de tipo II, nem uma extensão.
- 6. «Estado-Membro em causa», o Estado-Membro cuja autoridade competente concedeu uma autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão.
- 7. «Autoridade competente»:
 - a) a autoridade competente de cada Estado-Membro em causa;
 - b) a Agência, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado.

▼ M1

- 8. «Restrição urgente de segurança», uma alteração transitória dos termos da autorização de introdução no mercado em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento.
- 9. «Autorização de introdução do mercado exclusivamente nacional», uma autorização de introdução no mercado concedida por um Estado-Membro em conformidade com o acervo não abrangido pelo procedimento de reconhecimento mútuo ou pelo procedimento descentralizado e que não tenha sido objeto de uma harmonização integral na sequência de um procedimento de arbitragem.

▼B*Artigo 3.º***Classificação das alterações**

1. É aplicável a classificação prevista no anexo II relativamente a qualquer alteração que não constitua uma extensão.

▼M1

2. Uma alteração que não constitua uma extensão e cuja classificação não esteja determinada após a aplicação das regras previstas no presente regulamento, tendo em conta as orientações previstas no artigo 4.º, n.º 1, e, se for caso disso, quaisquer recomendações formuladas em conformidade com o artigo 5.º, é considerada, por defeito, como uma alteração menor de tipo IB.

▼B

3. Em derrogação ao disposto no n.º 2, uma alteração que não constitua uma extensão e cuja classificação não esteja determinada após a aplicação das regras previstas no presente regulamento é considerada uma alteração maior de tipo II nos seguintes casos:

a) a pedido do titular aquando da apresentação do pedido de alteração;

▼M1

b) sempre que a autoridade competente do Estado-Membro de referência previsto no artigo 32.º da Diretiva 2001/82/CE e no artigo 28.º da Diretiva 2001/83/CE (a seguir designado «o Estado-Membro de referência»), em consulta com os outros Estados-Membros em causa, ou a Agência, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, ou a autoridade competente, no caso de uma autorização de introdução do mercado exclusivamente nacional, determine, na sequência da avaliação da validade de uma notificação em conformidade com o disposto no artigo 9.º, n.º 1, no artigo 13.º-B, n.º 1, ou no artigo 15.º, n.º 1, e tendo em conta as recomendações formuladas nos termos do artigo 5.º, que a alteração pode ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento em questão.

*Artigo 4.º***Orientações**

1. Após consultar os Estados-Membros e a Agência, a Comissão elabora orientações relativas aos pormenores das diversas categorias de alteração, à aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, II-A, III e IV do presente regulamento, bem como à documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos.

2. As orientações referidas no n.º 1 devem ser regularmente atualizadas.

▼B*Artigo 5.º***Recomendação relativa a alterações não previstas****▼M1**

1. Antes da apresentação de um pedido de alteração cuja classificação esteja omissa no presente regulamento, um titular pode solicitar uma recomendação sobre a classificação da alteração do seguinte modo:

a) À Agência, quando a alteração se referir a uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004;

▼ M1

- b) À autoridade competente do Estado-Membro em causa, quando a alteração se referir a uma autorização de introdução do mercado exclusivamente nacional;
- c) À autoridade competente do Estado-Membro de referência, nos restantes casos.

A recomendação referida no primeiro parágrafo deve respeitar as orientações previstas no artigo 4.º, n.º 1. Deve ser formulada no prazo de 45 dias após a receção do pedido e transmitida ao titular, à Agência e ao grupo de coordenação referido no artigo 31.º da Diretiva 2001/82/CE ou no artigo 27.º da Diretiva 2001/83/CE.

O prazo de 45 dias referido no segundo parágrafo pode ser prorrogado por 25 dias quando a autoridade competente o considerar necessário para consultar o grupo de coordenação.

1.-A Antes da análise de um pedido de alteração cuja classificação esteja omissa no presente regulamento, uma autoridade competente de um Estado-Membro pode solicitar ao grupo de coordenação uma recomendação sobre a classificação da alteração.

A recomendação referida no primeiro parágrafo deve respeitar as orientações previstas no artigo 4.º, n.º 1. Deve ser formulada no prazo de 45 dias após a receção do pedido e transmitida ao titular, à Agência e às autoridades competentes de todos os Estados-Membros.

▼ B

- 2. A Agência e os dois grupos de coordenação previstos no n.º 1 cooperam a fim de assegurarem a coerência das recomendações formuladas nos termos desse número e publicam essas recomendações após suprimir todas as informações comerciais de carácter confidencial.

*Artigo 6.º***Alterações que implicam a revisão da informação sobre o medicamento**

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

▼ M1*Artigo 7.º***Agrupamento de alterações**

- 1. Caso se proceda à notificação ou ao pedido de várias alterações, deve apresentar-se uma notificação ou um pedido distintos, em conformidade com os capítulos II ou III ou com o artigo 19.º, conforme adequado, relativamente a cada uma das alterações pretendidas.

- 2. Em derrogação ao n.º 1, aplica-se o seguinte:

- a) Quando a mesma autoridade competente for notificada, ao mesmo tempo, de alterações menores idênticas de tipo IA dos termos de uma ou mais autorizações de introdução no mercado de um mesmo titular, uma única notificação, feita nos termos dos artigos 8.º e 14.º, pode contemplar todas essas alterações;

▼ M1

- b) Quando se apresentarem, ao mesmo tempo, vários pedidos de alteração dos termos da mesma autorização de introdução no mercado, um pedido único pode contemplar todas essas alterações, desde que estas últimas sejam abrangidas por um dos casos enumerados no anexo III;
- c) Quando se apresentarem, ao mesmo tempo, vários pedidos de alteração dos termos da mesma autorização de introdução no mercado e as alterações não forem abrangidas por um dos casos enumerados no anexo III, um pedido único pode contemplar todas essas alterações, desde que a autoridade competente do Estado-Membro de referência em consulta com as autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Agência aceitem esse pedido único.

O pedido referido nas alíneas b) e c) deve ser efetuado simultaneamente junto de todas as autoridades competentes do seguinte modo:

- i) uma única notificação, em conformidade com os artigos 9.º ou 15.º, quando pelo menos uma das alterações for uma alteração menor de tipo IB e as restantes alterações forem alterações menores,
- ii) um pedido único, em conformidade com os artigos 10.º ou 16.º, quando pelo menos uma das alterações for uma alteração maior de tipo II e nenhuma delas for uma extensão,
- iii) um pedido único, em conformidade com o artigo 19.º, quando pelo menos uma das alterações for uma extensão.

▼ B

CAPÍTULO II

ALTERAÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONCEDIDAS AO ABRIGO DA DIRECTIVA 87/22/CEE, DO CAPÍTULO 4 DA DIRECTIVA 2001/82/CE OU DO CAPÍTULO 4 DA DIRECTIVA 2001/83/CE

*Artigo 8.º***Procedimento de notificação de alterações menores de tipo IA**

1. Caso se proceda a uma alteração menor de tipo IA, o titular envia, em simultâneo, a todas as autoridades competentes uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV, no prazo de doze meses após a execução da alteração.

Todavia, a notificação deve ser enviada imediatamente após a execução da alteração no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão.

2. No prazo de 30 dias após a recepção da notificação, tomam-se as medidas previstas no artigo 11.º

*Artigo 9.º***Procedimento de notificação de alterações menores de tipo IB**

1. O titular envia em simultâneo a todas as autoridades competentes uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV.

▼ B

Se a notificação preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo, a autoridade competente do Estado-Membro de referência, após consulta dos outros Estados-Membros envolvidos, acusa a recepção da notificação válida.

2. 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 um parecer desfavorável, a notificação deve ser considerada aceite por todas as autoridades competentes.

Nos casos em que a notificação é aceite pela autoridade competente do Estado-Membro de referência, tomam-se as medidas previstas no artigo 11.º

3. Caso a autoridade competente do Estado-Membro de referência considere que a notificação não pode ser aceite, do facto notifica o titular e as restantes autoridades competentes, mencionando os fundamentos do seu parecer desfavorável.

No prazo de 30 dias após a recepção do parecer desfavorável, o titular pode enviar a todas as autoridades competentes uma notificação alterada, por forma a atender devidamente aos fundamentos invocados nesse parecer.

Se o titular não alterar a notificação em conformidade com o disposto no segundo parágrafo, esta considera-se indeferida por todas as autoridades competentes, tomando-se as medidas previstas no artigo 11.º

4. Nos casos em que tenha sido enviada uma notificação alterada, a autoridade competente do Estado-Membro de referência procede à sua avaliação no prazo de 30 dias após a recepção, tomando-se as medidas previstas no artigo 11.º

▼ M1

5. O presente artigo não se aplica quando for apresentado um pedido de alteração de tipo IB num agrupamento que inclua uma alteração de tipo II e não contenha uma extensão. Nesse caso, aplica-se o procedimento de aprovação prévia referido no artigo 10.º.

O presente artigo não se aplica quando for apresentado um pedido de alteração de tipo IB num agrupamento que inclua uma extensão. Nesse caso, aplica-se o procedimento referido no artigo 19.º.

▼ B*Artigo 10.º***Procedimento de «aprovação prévia» de alterações maiores de tipo II**

1. O titular envia em simultâneo a todas as autoridades competentes um pedido com os elementos enumerados no anexo IV.

Se o pedido preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo do presente número, a autoridade competente do Estado-Membro de referência acusa a recepção do pedido válido e comunica ao titular e às restantes autoridades competentes que o procedimento tem início a contar da data desse aviso de recepção.

2. No prazo de 60 dias após a data de recepção de um pedido válido, a autoridade competente do Estado-Membro de referência elabora um relatório de avaliação e formula uma decisão, que comunica às restantes autoridades competentes envolvidas.

▼ M1

A autoridade competente do Estado-Membro de referência pode reduzir o prazo referido no primeiro parágrafo, tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas no anexo V, parte 1, ou de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, alínea c).

▼B

O período previsto no primeiro parágrafo do presente número é de 90 dias para as alterações enumeradas na parte 2 do anexo V.

3. No período referido no n.º 2, a autoridade competente do Estado-Membro de referência pode solicitar ao titular que envie informações suplementares, num prazo determinado por essa entidade. Neste caso:

- a) a autoridade competente do Estado-Membro de referência informa as restantes autoridades competentes envolvidas do pedido de informações suplementares;
- b) o procedimento fica suspenso até à recepção das informações suplementares solicitadas;
- c) a autoridade competente do Estado-Membro de referência pode alargar o período previsto no n.º 2.

4. Sem prejuízo do disposto no artigo 13.º e no prazo de 30 dias após a recepção da decisão e do relatório de avaliação referidos no n.º 2, as autoridades competentes reconhecem a decisão e informam desse facto a autoridade competente do Estado-Membro de referência.

Se, no período referido no primeiro parágrafo, uma autoridade competente não tiver manifestado a sua discordância em conformidade com o disposto no artigo 13.º, considera-se que essa autoridade competente reconhece a decisão.

5. Se a decisão referida no n.º 2 for reconhecida por todas as autoridades competentes em conformidade com o n.º 4, aplicam-se as medidas previstas no artigo 11.º

▼M1

6. O presente artigo não se aplica quando for apresentado um pedido de alteração de tipo II num agrupamento que inclua uma extensão. Nesse caso, aplica-se o procedimento referido no artigo 19.º.

▼B*Artigo 11.º***Medidas de conclusão dos procedimentos previstos nos artigos 8.º a 10.º**

1. Sempre que se faça referência ao presente artigo, a autoridade competente do Estado-Membro de referência toma as seguintes medidas:

- a) informa o titular e as restantes autoridades competentes da aceitação ou do indeferimento da alteração;
- b) em caso de indeferimento da alteração, informa o titular e as restantes autoridades competentes dos respectivos fundamentos;
- c) comunica ao titular e às restantes autoridades competentes se a alteração exige que se modifique a decisão que concede a autorização de introdução no mercado.

2. Sempre que se faça referência ao presente artigo, cada autoridade competente modifica, se for caso disso e no prazo previsto no n.º 1 do artigo 23.º, a decisão que concede a autorização de introdução no mercado em conformidade com a alteração aceite.

*Artigo 12.º***Vacinas contra a gripe humana****▼M1**

1. Em derrogação ao artigo 10.º, deve aplicar-se o procedimento previsto nos n.ºs 2 a 5 à análise das alterações relativas a modificações da substância ativa para efeitos da atualização anual de uma vacina contra a gripe humana.

▼B

2. O titular envia em simultâneo a todas as autoridades competentes um pedido com os elementos enumerados no anexo IV.

Se o pedido preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo do presente número, a autoridade competente do Estado-Membro de referência acusa a recepção do pedido válido e comunica ao titular e às restantes autoridades competentes que o procedimento tem início a contar da data desse aviso de recepção.

▼M1

3. A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve avaliar o pedido apresentado. Quando considerado necessário, a autoridade competente do Estado-Membro de referência pode solicitar ao titular que envie dados suplementares, a fim de concluir a sua avaliação.

4. A autoridade competente deve formular uma decisão e elaborar um relatório de avaliação no prazo de 45 dias após a receção de um pedido válido.

O prazo de 45 dias referido no primeiro parágrafo é suspenso a partir do momento em que se solicitam os dados suplementares referidos no n.º 3 e até que os dados sejam apresentados.

5. No prazo de 12 dias após a receção da decisão e do relatório de avaliação da autoridade competente do Estado-Membro de referência, as autoridades competentes devem adotar uma decisão em conformidade e informar desse facto a autoridade competente do Estado-Membro de referência e o titular.

▼B*Artigo 13.º***Grupo de coordenação e arbitragem**

1. Nos casos em que não seja possível reconhecer uma decisão, em conformidade com o n.º 4 do artigo 10.º, ou a aprovação de um parecer, em conformidade com a alínea b) do n.º 8 do artigo 20.º, devido a um potencial risco grave para a saúde pública, no que diz respeito aos medicamentos para uso humano, ou, no caso dos medicamentos veterinários, devido a um potencial risco grave para a saúde humana, a saúde dos animais ou para o ambiente, uma autoridade competente solicita que a questão objecto de discordância seja comunicada sem demora ao grupo de coordenação.

A parte discordante expõe detalhadamente os fundamentos da sua posição a todos os Estados-Membros envolvidos e ao requerente.

2. Às questões objecto de divergência referidas no n.º 1 aplicam-se os n.ºs 3, 4 e 5 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, ou os n.ºs 3, 4 e 5 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE.

CAPÍTULO III

ALTERAÇÕES DE AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO POR PROCEDIMENTO CENTRALIZADO*Artigo 14.º***Procedimento de notificação de alterações menores de tipo IA**

1. Caso se proceda a uma alteração menor de tipo IA, o titular deve enviar à Agência uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV, no prazo de doze meses após a execução da alteração.

▼B

Todavia, a notificação deve ser enviada imediatamente após a execução da alteração no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão.

2. No prazo de 30 dias após a recepção da notificação, tomam-se as medidas previstas no artigo 17.º

*Artigo 15.º***Procedimento de notificação de alterações menores de tipo IB**

1. O titular envia à Agência uma notificação com os elementos enumerados no anexo IV.

Se a notificação preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo, a Agência acusa a recepção da notificação válida.

2. Se, no prazo de 30 dias após a data de recepção de uma notificação válida, a Agência não tiver enviado ao titular um parecer desfavorável, considera-se o seu parecer favorável.

Nos casos em que o parecer da Agência relativo à notificação é favorável, tomam-se as medidas previstas no artigo 17.º

3. Caso a Agência considere que a notificação não pode ser aceite, do facto notifica o titular, mencionando os fundamentos do seu parecer desfavorável.

No prazo de 30 dias após a recepção do parecer desfavorável, o titular pode enviar à Agência uma notificação alterada, por forma a atender devidamente aos fundamentos invocados nesse parecer.

▼M1

Se o titular não modificar a notificação em conformidade com o disposto no segundo parágrafo, esta deve considerar-se indeferida.

▼B

4. Nos casos em que tenha sido enviada uma notificação alterada, a Agência procede à sua avaliação no prazo de 30 dias após a recepção, tomando-se as medidas previstas no artigo 17.º

▼M1

5. O presente artigo não se aplica quando for apresentado um pedido de alteração de tipo IB num agrupamento que inclua uma alteração de tipo II e não contenha uma extensão. Nesse caso, aplica-se o procedimento de aprovação prévia referido no artigo 16.º.

O presente artigo não se aplica quando for apresentado um pedido de alteração de tipo IB num agrupamento que inclua uma extensão. Nesse caso, aplica-se o procedimento referido no artigo 19.º.

▼B*Artigo 16.º***Procedimento de «aprovação prévia» de alterações maiores de tipo II**

1. O titular envia à Agência um pedido com os elementos enumerados no anexo IV.

Se o pedido preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo, a Agência acusa a recepção do pedido válido.

▼B

2. A Agência emite um parecer relativo ao pedido válido referido no n.º 1 no prazo de 60 dias após a sua recepção.

▼M1

A Agência pode reduzir o prazo referido no primeiro parágrafo, tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas no anexo V, parte 1, ou de um agrupamento de alterações em conformidade com o artigo 7.º, n.º 2, alínea c).

▼B

O período previsto no primeiro parágrafo do presente número é de 90 dias para as alterações enumeradas na parte 2 do anexo V.

3. No período referido no n.º 2, a Agência pode solicitar ao titular que envie informações suplementares, num prazo por ela determinado. O procedimento fica suspenso até à recepção das informações suplementares solicitadas. Neste caso, o período previsto no n.º 2 pode ser alargado pela Agência.

4. Ao parecer relativo ao pedido válido aplicam-se os n.ºs 1 e 2 do artigo 9.º e os n.ºs 1 e 2 do artigo 34.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

No prazo de 15 dias após a adopção do parecer final relativo ao pedido válido, tomam-se as medidas previstas no artigo 17.º

▼M1

5. O presente artigo não se aplica quando for apresentado um pedido de alteração de tipo II num agrupamento que inclua uma extensão. Nesse caso, aplica-se o procedimento referido no artigo 19.º.

*Artigo 17.º***Medidas de conclusão dos procedimentos previstos nos artigos 14.º a 16.º**

1. Sempre que se fizer referência ao presente artigo, a Agência deve tomar as seguintes medidas:

- a) Informar o titular do resultado da avaliação;
- b) Em caso de indeferimento da alteração, informar o titular dos respetivos fundamentos;
- c) Se o resultado da avaliação for favorável e a alteração afetar os termos da decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado, a Agência deve enviar à Comissão o seu parecer e os fundamentos, bem como as versões revistas dos documentos referidos no artigo 9.º, n.º 4, ou no artigo 34, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, consoante o caso.

2. Nos casos identificados no n.º 1, alínea c), a Comissão, tendo em conta o parecer da Agência e dentro do prazo previsto no artigo 23.º, n.º 1-A, deve modificar, se necessário, a decisão que concede a autorização de introdução no mercado. O registo comunitário dos medicamentos previsto no artigo 13.º, n.º 1, e no artigo 38.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 deve ser atualizado em conformidade.

▼B*Artigo 18.º***Vacinas contra a gripe humana****▼M1**

1. Em derrogação ao artigo 16.º, deve aplicar-se o procedimento previsto nos n.ºs 2 a 6 à análise das alterações relativas a modificações da substância ativa para efeitos da atualização anual de uma vacina contra a gripe humana.

▼B

2. O titular envia à Agência um pedido com os elementos enumerados no anexo IV.

Se o pedido preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo, a Agência acusa a recepção do pedido válido e comunica ao titular que o procedimento tem início a contar da data desse aviso de recepção.

▼M1

3. A Agência deve avaliar o pedido apresentado. Quando considerado necessário, a Agência pode solicitar dados suplementares, a fim de concluir a sua avaliação.

4. No prazo de 55 dias após a data de receção de um pedido válido, a Agência deve adotar um parecer. O parecer da Agência relativamente ao pedido deve ser transmitido ao requerente. Se o parecer da Agência for favorável, a Agência deve também transmitir à Comissão o seu parecer e os fundamentos, bem como as versões revistas dos documentos referidos no artigo 9.º, n.º 4, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

5. O prazo de 55 dias referido no n.º 4 é suspenso a partir do momento em que se solicitam os dados suplementares referidos no n.º 3 e até que os dados sejam apresentados.

6. A Comissão, tendo em conta o parecer favorável da Agência, deve modificar, se necessário, a decisão que concede a autorização de introdução no mercado. O registo comunitário dos medicamentos previsto no artigo 13.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 deve ser atualizado em conformidade.

▼B

CAPÍTULO IV

*PARTE I****Procedimentos especiais****Artigo 19.º***Extensões das autorizações de introdução no mercado**

1. Um pedido de extensão de uma autorização de introdução no mercado é avaliado ao abrigo do procedimento utilizado para a autorização de introdução no mercado inicial.

2. Uma extensão recebe uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o procedimento utilizado para a concessão da autorização de introdução no mercado inicial ou, em alternativa, é incluída nessa autorização de introdução no mercado.

▼B*Artigo 20.º***Procedimento de partilha de trabalho**

1. Em derrogação ao n.º 1 do artigo 7.º e aos artigos 9.º, 10.º, 15.º e 16.º, se uma alteração menor de tipo IB, uma alteração maior de tipo II ou um grupo de alterações dos casos previstos na alínea b) do n.º 2 do artigo 7.º que não contenham qualquer extensão digam respeito a várias autorizações de introdução no mercado do mesmo titular, este último pode adoptar o procedimento previsto nos n.ºs 3 a 9 do presente artigo.

2. Para efeitos dos n.ºs 3 a 9, entende-se por «autoridade de referência» uma das seguintes:

- a) a Agência, se pelo menos uma das autorizações de introdução no mercado previstas no n.º 1 é uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado;
- b) a autoridade competente de um Estado-Membro envolvido, escolhida pelo grupo de coordenação tendo em conta uma recomendação do titular, nos restantes casos.

3. O titular apresenta a todas as autoridades competentes um pedido com os elementos enumerados no anexo IV, no qual se indica a autoridade de referência recomendada.

Se o pedido preencher os requisitos previstos no primeiro parágrafo, o grupo de coordenação selecciona a autoridade de referência e esta acusa a recepção do pedido válido.

Nos casos em que a autoridade de referência seleccionada é a autoridade competente de um Estado-Membro que não foi responsável pela concessão da autorização de introdução no mercado de todos os medicamentos a que o pedido diz respeito, o grupo de coordenação pode solicitar que outra autoridade competente auxilie a autoridade de referência a avaliar o referido pedido.

4. A autoridade de referência emite um parecer relativo ao pedido válido referido no n.º 3 num dos três prazos seguintes:

- a) um prazo de 60 dias após a data de recepção de um pedido válido, no caso de alterações menores de tipo IB ou de alterações maiores de tipo II;
- b) um prazo de 90 dias após a data de recepção de um pedido válido, no caso das alterações enumeradas na parte 2 do anexo V;

5. A autoridade de referência pode reduzir o período previsto na alínea a) do n.º 4, tendo em conta a urgência do caso, ou alargá-lo a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas na parte 1 do anexo V.

6. No período referido no n.º 4, a autoridade de referência pode solicitar ao titular que envie informações suplementares, num prazo por ela determinado. Neste caso:

- a) a autoridade de referência informa as outras autoridades competentes do seu pedido de informações suplementares;
- b) o procedimento fica suspenso até à recepção das informações suplementares solicitadas;
- c) o período previsto na alínea a) do n.º 4 pode ser alargado pela autoridade de referência.

▼B

7. Se a Agência é a autoridade de referência, aplicam-se ao parecer relativo ao pedido válido mencionado no n.º 4 os n.ºs 1, 2 e 3 do artigo 9.º e os n.ºs 1, 2 e 3 do artigo 34.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Se o parecer relativo ao pedido válido é favorável:

- a) No prazo de 30 dias após a data de recepção do parecer final e com base numa proposta elaborada pela Agência, a Comissão modifica, se for caso disso, as autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado e actualiza em conformidade o registo comunitário dos medicamentos previsto no n.º 1 do artigo 13.º e no n.º 1 do artigo 38.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004;
- b) No prazo de 30 dias após a recepção do parecer final da Agência, os Estados-Membros em causa aprovam esse parecer final, informam do facto a Agência e alteram em conformidade, se for caso disso, as autorizações de introdução no mercado em causa, salvo se se der início a um procedimento de consulta, em conformidade com o artigo 35.º da Directiva 2001/82/CE ou o artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, no prazo de 30 dias após a data de recepção do parecer final.

8. Se a autoridade competente de um Estado-Membro é a autoridade de referência:

- a) envia o seu parecer relativo ao pedido válido ao titular e a todas as autoridades competentes;
- b) sem prejuízo do disposto no artigo 13.º e no prazo de 30 dias após a data de recepção do parecer, as autoridades competentes aprovam esse parecer, informam do facto a autoridade de referência e alteram em conformidade as autorizações de introdução no mercado em causa.

9. Mediante pedido da autoridade de referência, os Estados-Membros em causa prestam informações relativas às autorizações de introdução no mercado afectadas pela alteração, a fim de que se possa verificar a validade do pedido e emitir o parecer sobre o pedido válido.

*Artigo 21.º***Situação de pandemia relacionada com a gripe humana****▼M1**

1. Em derrogação aos capítulos I, II, II-A e III, no caso de uma situação de pandemia relacionada com o vírus da gripe humana, devidamente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde ou pela União no quadro da Decisão n.º 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾, as autoridades competentes ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão podem, a título excecional e temporário, aceitar uma alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado de uma vacina contra a gripe humana na ausência de determinados dados clínicos e não clínicos.

▼B

2. Quando uma alteração é aceite nos termos do n.º 1, o titular apresenta os dados clínicos e não clínicos em falta num prazo estabelecido pela autoridade competente.

⁽¹⁾ JO L 268 de 3.10.1998, p. 1.

▼B*Artigo 22.º***Restrições urgentes de segurança****▼M1**

1. Se, em caso de risco para a saúde pública, no que diz respeito aos medicamentos para uso humano, ou, no caso dos medicamentos veterinários, em caso de risco para a saúde humana, a saúde dos animais ou para o ambiente, o titular adotar por sua própria iniciativa restrições urgentes de segurança, deve, de imediato, informar desse facto todas as autoridades competentes bem como a Agência, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado.

Caso as autoridades competentes ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Agência não levantem quaisquer objeções no prazo de 24 horas após a receção da informação, as restrições urgentes de segurança devem ser consideradas aceites.

▼B

2. Se, em caso de risco para a saúde pública, no que diz respeito aos medicamentos para uso humano, ou, no caso dos medicamentos veterinários, em caso de risco para a saúde humana, a saúde dos animais ou para o ambiente, as autoridades competentes ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão podem impor ao titular restrições urgentes de segurança.

3. Se uma restrição urgente de segurança for adoptada pelo titular ou imposta pelas autoridades competentes ou pela Comissão, o titular apresenta o respectivo pedido de alteração no prazo de 15 dias após a data de início dessa restrição.

*PARTE 2****Modificação da decisão que concede a autorização de introdução no mercado e aplicação****Artigo 23.º***Modificação da decisão que concede a autorização de introdução no mercado**

1. A modificação da decisão que concede a autorização de introdução no mercado na sequência dos procedimentos previstos nos capítulos II e III realiza-se:

- a) no prazo de 30 dias após a recepção da informação referida na alínea c) do n.º 1 do artigo 11.º e na alínea c) do n.º 1 do artigo 17.º, nos casos em que a alteração em questão prorroga por seis meses o período especificado nos n.ºs 1 e 2 do artigo 13.º do Regulamento (CEE) n.º 1768/92 do Conselho ⁽¹⁾, em conformidade com o artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006;
- b) no prazo de dois meses após a recepção da informação referida na alínea c) do n.º 1 do artigo 11.º e na alínea c) do n.º 1 do artigo 17.º, no caso de alterações maiores de tipo II e de alterações menores de tipo IA que não exijam uma notificação imediata para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão;
- c) no prazo de seis meses após a recepção da informação referida na alínea c) do n.º 1 do artigo 11.º e na alínea c) do n.º 1 do artigo 17.º, nos restantes casos.

⁽¹⁾ JO L 182 de 2.7.1992, p. 1.

▼ M1

1.-A As modificações da decisão que concede a autorização de introdução no mercado na sequência dos procedimentos previstos no capítulo III devem realizar-se:

- a) No prazo de dois meses após a receção da informação referida no artigo 17.º, n.º 1, alínea c), em relação às seguintes alterações:
- i) alterações relativas à introdução de uma nova indicação terapêutica ou à modificação de uma indicação terapêutica existente,
 - ii) alterações relativas à introdução de uma nova contra-indicação,
 - iii) alterações relativas à modificação da posologia,
 - iv) alterações relativas à introdução de novas espécies-alvo não utilizadas na alimentação humana ou à modificação de uma já existente no caso de medicamentos veterinários,
 - v) alterações relativas à substituição ou adição de um serótipo, estirpe, antígeno ou combinação de serótipos, estirpes ou antígenos no caso de uma vacina veterinária,
 - vi) alterações relativas à modificação da substância ativa de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana,
 - vii) alterações relativas à modificação do intervalo de segurança de um medicamento veterinário,
 - viii) outras alterações de tipo II destinadas a executar modificações na decisão que concede a autorização de introdução no mercado devido a uma preocupação significativa de saúde pública ou a uma preocupação significativa de saúde animal ou relativa ao ambiente no caso de medicamentos veterinários;
- b) No prazo de doze meses após a receção da informação referida no artigo 17.º, n.º 1, alínea c), nos restantes casos.

A Agência deve determinar as alterações referidas na alínea a), subalínea viii), e apresentar os fundamentos dessa determinação.

▼ B

2. Quando a decisão que concede a autorização de introdução no mercado é modificada na sequência dos procedimentos previstos nos capítulos II, III e IV, a autoridade competente ou, no caso das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão notificam, sem demora, o titular da decisão modificada.

▼ M1*Artigo 23.º-A*

Deve incluir-se no processo técnico da autorização de introdução no mercado a declaração de cumprimento de um plano de investigação pediátrica aprovado e completado, mencionada no artigo 28.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 1901/2006.

A autoridade competente deve enviar ao titular a confirmação de que a declaração foi incluída no processo técnico no prazo de 30 dias após ter sido concluída a avaliação relevante.

*Artigo 24.º***Execução das alterações**

1. A execução de alterações menores de tipo IA pode realizar-se em qualquer altura antes da conclusão dos procedimentos previstos nos artigos 8.º, 13.º-A e 14.º.

▼ **MI**

Se uma notificação relativa a uma ou várias alterações menores de tipo IA for indeferida, o titular deve pôr cobro à execução da alteração ou alterações em causa imediatamente após a receção da informação referida no artigo 11.º, n.º 1, alínea a), no artigo 13.º-E, alínea a), e no artigo 17.º, n.º 1, alínea a).

2. A execução de alterações menores de tipo IB pode realizar-se apenas nos seguintes casos:

- a) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo II, depois de a autoridade competente do Estado-Membro de referência ter informado o titular de que aceitou a notificação nos termos do artigo 9.º, ou depois de se considerar aceite a notificação nos termos do artigo 9.º, n.º 2;
- b) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo II-A, depois de a autoridade competente ter informado o titular de que aceitou a notificação nos termos do artigo 13.º-B, ou depois de se considerar aceite a notificação nos termos do artigo 13.º-B, n.º 2;
- c) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo III, depois de a Agência ter informado o titular de que o parecer referido no artigo 15.º é favorável, ou depois de se considerar esse parecer favorável nos termos do artigo 15.º, n.º 2;
- d) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com o procedimento estabelecido no artigo 20.º, depois de a autoridade de referência ter informado o titular de que o parecer é favorável.

3. A execução de alterações maiores de tipo II pode realizar-se apenas nos seguintes casos:

- a) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo II, 30 dias depois de a autoridade competente do Estado-Membro de referência ter informado o titular de que aceitou a alteração nos termos do artigo 10.º, desde que tenham sido transmitidos aos Estados-Membros em causa os documentos necessários para modificar a autorização de introdução no mercado. Quando se tiver dado início a um procedimento de arbitragem em conformidade com o artigo 13.º, o titular não deve executar a alteração antes de o procedimento de arbitragem ter concluído que a alteração foi aceite;
- b) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo II-A, depois de a autoridade competente ter informado o titular de que aceitou a alteração nos termos do artigo 13.º-C;
- c) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com os procedimentos estabelecidos no capítulo III, depois de a Agência ter informado o titular de que o parecer referido no artigo 16.º é favorável, a não ser que a alteração se inclua nas referidas no artigo 23.º, n.º 1-A, alínea a).

As alterações referidas no artigo 23.º, n.º 1-A, alínea a), só podem ser executadas depois de a Comissão ter modificado a decisão que concede a autorização de introdução no mercado e do facto tiver notificado o titular;

- d) Relativamente às alterações apresentadas em conformidade com o procedimento estabelecido no artigo 20.º, 30 dias depois de a autoridade de referência ter informado o titular de que o parecer é favorável, desde que tenham sido transmitidos aos Estados-Membros em causa os documentos necessários para modificar a autorização de introdução no mercado, a não ser que se tenha dado início a um procedimento de arbitragem em conformidade com o artigo 13.º ou que o procedimento diga respeito a uma alteração de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado mencionada no artigo 23.º, n.º 1-A, alínea a).

▼ M1

Se tiver sido iniciado um procedimento de arbitragem, em conformidade com o artigo 13.º, ou se o procedimento de partilha de trabalho implicar uma alteração de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado mencionada no artigo 23.º, n.º 1-A, alínea a), o titular não deve executar a alteração antes de o procedimento de arbitragem ter concluído que a alteração foi aceite ou antes de ter sido adotada uma decisão da Comissão que altere a decisão que concede a autorização de introdução no mercado.

4. A execução de uma extensão só pode realizar-se depois de a autoridade competente ou, no caso de extensões de autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão ter modificado em conformidade a decisão que concede a autorização de introdução no mercado e notificado o titular.

5. As restrições e alterações urgentes de segurança associadas a aspetos de segurança devem ser executadas num prazo aceite pelo titular e pela autoridade competente e, no caso de autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, pela Agência.

Em derrogação ao n.º 1, as restrições e alterações urgentes de segurança associadas a aspetos de segurança que digam respeito a autorizações de introdução no mercado concedidas em conformidade com o capítulo 4 da Diretiva 2001/82/CE ou com o capítulo 4 da Diretiva 2001/83/CE devem ser executadas num prazo aceite pelo titular e pela autoridade competente do Estado-Membro de referência, em consulta com as restantes autoridades competentes.

▼ B

CAPÍTULO V

DISPOSIÇÕES FINAIS

*Artigo 25.º***Controlo permanente**

Se uma autoridade competente assim o solicitar, o titular fornece, sem demora, todas as informações relativas à aplicação de uma determinada alteração.

*Artigo 26.º***Revisão**

No prazo de dois anos a contar da data referida no segundo parágrafo do artigo 28.º, os serviços da Comissão avaliam a aplicação do presente regulamento no que diz respeito à classificação das alterações, a fim de propor quaisquer eventuais modificações que sejam necessárias para adaptar os anexos I, II e V, por forma a ter em conta os progressos científicos e técnicos.

*Artigo 27.º***Revogação e disposição transitória**

1. São revogados os Regulamentos (CE) n.º 1084/2003 e (CE) n.º 1085/2003.

As referências aos regulamentos revogados devem entender-se como sendo feitas ao presente regulamento.

2. Em derrogação ao n.º 1, os Regulamentos (CE) n.º 1084/2003 e (CE) n.º 1085/2003 continuam a aplicar-se às notificações ou aos pedidos de alterações válidos pendentes à data fixada no segundo parágrafo do artigo 28.º

▼B

Artigo 28.º

Entrada em vigor

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 Janeiro de 2010.

Em derrogação ao segundo parágrafo, as recomendações relativas a alterações não previstas referidas no artigo 5.º podem ser solicitadas, produzidas e publicadas a partir da data de entrada em vigor referida no primeiro parágrafo.

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



ANEXO I

Extensões das autorizações de introdução no mercado

1. Alterações da(s) substância(s) activa(s):
 - a) substituição de uma substância activa por um sal ou éster diferente (complexo/derivado), com a mesma parte activa terapêutica, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;
 - b) 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;
 - c) substituição de uma substância activa biológica por outra com uma estrutura molecular ligeiramente diferente em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente, excepto:
 - alterações da substância activa de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana,
 - substituição ou adição de um serótipo, estirpe, antigénio ou combinação de serótipos, estirpes ou antigénios destinados a uma vacina veterinária contra a gripe aviária, a febre aftosa ou a febre catarral ovina,
 - substituição de uma estirpe destinada a uma vacina veterinária contra a gripe equina;
 - d) alteração do vector utilizado para produzir o antigénio ou o material de origem, incluindo um novo banco principal de células de origem diferente, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;
 - e) um novo ligando ou mecanismo de acoplamento de medicamentos radiofármacos, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;
 - f) 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:
 - a) alteração da biodisponibilidade;
 - b) alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação;
 - c) alteração ou introdução de uma nova dosagem;
 - d) alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica;
 - e) alteração ou introdução de uma nova via de administração ⁽¹⁾.
3. Outras alterações específicas dos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana: 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 vias de administração equivalentes.

▼B*ANEXO II***Classificação das alterações**

1. São classificadas como alterações menores de tipo IA as seguintes:
 - a) Alterações de natureza meramente administrativa relacionadas com a identificação e os elementos de contacto do:
 - titular,
 - fabricante ou fornecedor de quaisquer matérias-primas, reagentes, produtos intermédios, substância activa utilizados no processo de fabrico ou produto acabado;
 - b) Alterações relacionadas com a 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;
 - c) Alterações relativas a alterações menores de um procedimento analítico físico-químico aprovado, em que se comprove que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior, e se tenham efectuado estudos de validação adequados, cujos resultados comprovem que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior;
 - d) Alterações relacionadas com modificações das especificações da substância activa ou de um excipiente para fins de conformidade com a actualização da monografia aplicável constante na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro, em que a alteração se destine exclusivamente a cumprir o disposto na farmacopeia e as especificações relativas aos requisitos específicos do produto se mantenham inalteradas;
 - e) Alterações relativas a modificações do material de acondicionamento que não esteja em contacto com o produto acabado, que não afectem o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do medicamento;
 - f) Alterações relativas à aplicação de limites de especificação mais estritos, em que a alteração não resulte de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores, nem de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.
2. São classificadas como alterações maiores de tipo II as seguintes:
 - a) Alterações relativas à introdução de uma nova indicação terapêutica ou à modificação de uma indicação terapêutica existente;
 - b) Alterações relativas a modificações significativas do resumo das características do medicamento, devido, em especial, a novos dados de qualidade, pré-clínicos, clínicos ou de farmacovigilância;
 - c) Alterações relativas a modificações que ultrapassem o âmbito de especificações, limites ou critérios de aceitação actualmente aprovados;
 - d) Alterações relativas a modificações significativas do processo de fabrico, da formulação, das especificações ou do perfil de impurezas da substância activa ou do medicamento acabado que possam ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento em causa;
 - e) Alterações relativas a modificações do processo ou das instalações de fabrico da substância activa de um medicamento biológico;

▼B

- f) Alterações relativas à introdução de um novo espaço de desenvolvimento ou à extensão de um espaço de desenvolvimento aprovado, em que criação do espaço de desenvolvimento tenha obedecido às orientações científicas europeias e internacionais aplicáveis;
- g) Alterações relativas a modificações ou à introdução de novas espécies-alvo não utilizadas na alimentação humana;
- h) Alterações relativas à substituição ou à adição de um serótipo, estirpe, antígeno ou combinação de serótipos, estirpes ou antígenos destinados a uma vacina veterinária contra a gripe aviária, a febre aftosa ou a febre catarral ovina;
- i) Alterações relativas à substituição de uma estirpe destinada a uma vacina veterinária contra a gripe equina;
- j) Alterações relativas à modificação da substância activa de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana;
- k) Alterações relativas a modificações do intervalo de segurança de um medicamento veterinário.



ANEXO III

Casos que justificam o agrupamento de alterações previsto no artigo 7.º, n.º 2, alínea b)

1. Uma das alterações no grupo é uma extensão da autorização de introdução no mercado.
2. Uma das alterações no grupo é uma alteração maior de tipo II; todas as restantes alterações no grupo decorrem desta alteração maior de tipo II.
3. Uma das alterações no grupo é uma alteração menor de tipo IB; todas as restantes alterações no grupo são alterações menores que decorrem desta alteração menor de tipo IB.
4. Todas as alterações no grupo dizem respeito exclusivamente a alterações de natureza administrativa do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo.
5. Todas as alterações no grupo são modificações do *dossier* principal da substância activa, do *dossier* principal do antigénio da vacina ou do *dossier* principal do plasma.
6. Todas as alterações no grupo dizem respeito a um projecto destinado a melhorar o processo de fabrico e a qualidade do medicamento em causa ou da(s) sua(s) substância(s) activa(s).
7. Todas as alterações no grupo dizem respeito à qualidade de uma vacina pandémica contra a gripe humana.
8. Todas as alterações no grupo são modificações do sistema de farmacovigilância previsto nas alíneas ia) e n) do n.º 3 do artigo 8.º da Directiva 2001/83/CE ou nas alíneas k) e o) do n.º 3 do artigo 12.º da Directiva 2001/82/CE.
9. Todas as alterações no grupo decorrem de uma determinada restrição urgente de segurança e foram requeridas em conformidade com o artigo 22.º
10. Todas as alterações no grupo dizem respeito à aplicação da rotulagem de uma determinada classe.
11. Todas as alterações no grupo decorrem da avaliação de um determinado relatório periódico de actualização em matéria de segurança.
12. Todas as alterações no grupo decorrem de um determinado estudo subsequente à autorização realizado sob o controlo do titular.
13. Todas as alterações no grupo decorrem do cumprimento de uma obrigação específica em conformidade com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.
14. Todas as alterações no grupo decorrem do cumprimento de um procedimento ou condição específicos previstos no n.º 8 do artigo 14.º ou no n.º 7 do artigo 39.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, no artigo 22.º da Directiva 2001/83/CE ou no n.º 3 do artigo 26.º da Directiva 2001/82/CE.

*ANEXO IV***Elementos a apresentar**

1. Uma lista com todas as autorizações de introdução no mercado afectadas pela notificação ou pelo pedido.
2. Uma descrição de todas as alterações solicitadas, incluindo:
 - a) no que diz respeito a alterações menores de tipo IA, a data de aplicação de cada alteração descrita;
 - b) no que diz respeito a alterações menores de tipo IA que não exijam uma notificação imediata, uma descrição de todas as alterações menores de tipo IA, efectuadas nos últimos 12 meses, dos termos da autorização ou das autorizações de introdução no mercado em causa e que não tenham sido já notificadas.
3. Todos os documentos necessários especificados nas orientações referidas na alínea b) do n.º 1 do artigo 4.º
4. Nos casos em que uma alteração origine, ou decorra de, outras alterações dos termos da mesma autorização de introdução no mercado, uma descrição da relação entre estas alterações.
5. No que diz respeito às alterações das autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado, a taxa respectiva prevista no Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho ⁽¹⁾.
6. No que diz respeito às alterações das autorizações de introdução no mercado concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros:
 - a) uma lista desses Estados-Membros, indicando, se for caso disso, o Estado-Membro de referência;
 - b) as taxas respectivas previstas na regulamentação nacional aplicável dos Estados-Membros envolvidos.

⁽¹⁾ JO L 35 de 15.2.1995, p. 1.

▼B

ANEXO V

PARTE 1:

Alterações relativas a uma modificação ou à introdução de novas indicações terapêuticas.

PARTE 2:

1. Alterações relativas a modificações ou à introdução de novas espécies-alvo não utilizadas na alimentação humana.
2. Alterações relativas à substituição ou adição de um serótipo, estirpe, antígeno ou combinação de serótipos, estirpes ou antígenos destinados a uma vacina veterinária contra a gripe aviária, a febre aftosa ou a febre catarral ovina.
3. Alterações relativas à substituição de uma estirpe destinada a uma vacina veterinária contra a gripe equina.