

**Comunicação da Comissão — Orientações relativas à aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, III e IV do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários**

(2009/C 323/04)

## 1. INTRODUÇÃO

O 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 <sup>(1)</sup>, a seguir designado «regulamento relativo às alterações», foi publicado no Jornal Oficial em 12 de Dezembro de 2008. Este regulamento visa criar um quadro normativo simples, mais claro e mais flexível para regular as alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos, preservando simultaneamente um elevado nível de protecção da saúde pública e da sanidade animal.

O artigo 4.º, n.º 1, alínea b), do regulamento relativo às alterações atribui à Comissão a tarefa de elaborar orientações relativas à aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, III e IV do referido regulamento, bem como à documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos.

Consequentemente, as presentes orientações fornecem pormenores sobre a aplicação desses procedimentos, incluindo as etapas a seguir desde a apresentação de um pedido de análise dos termos de uma autorização de introdução no mercado até ao resultado final do procedimento, bem como sobre o pedido, o calendário e o procedimento seguido pelas autoridades competentes para alterarem, sempre que necessário, na sequência da aceitação de uma alteração, os termos da autorização de introdução no mercado.

Estas orientações deverão facilitar a interpretação e a aplicação do regulamento relativo às alterações. Em caso de dúvida quanto às regras aplicáveis, remete-se para as disposições correspondentes do mesmo regulamento.

As definições relevantes para efeitos das presentes orientações são as que constam das Directivas 2001/82/CE e 2001/83/CE, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e do regulamento relativo às alterações. Para além disso, também para efeitos destas orientações, os requerentes pertencentes à mesma empresa-mãe, ou ao mesmo grupo de empresas, e os requerentes que tenham concluído acordos ou exerçam práticas concertadas no que respeita à introdução no mercado de um medicamento terão de ser considerados como único titular da autorização de introdução no mercado <sup>(2)</sup>.

Estas orientações aplicam-se às alterações enumeradas no artigo 1.º, n.º 1, do regulamento relativo às alterações. Sempre que aqui se faz referência ao procedimento centralizado, está em causa o tratamento de alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004; sempre que se faz referência ao procedimento nacional, está em causa o tratamento das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas em conformidade com a Directiva 87/22/CEE, os artigos 32.º e 33.º da Directiva 2001/82/CE e os artigos 28.º e 29.º da Directiva 2001/83/CE, bem como das autorizações concedidas na sequência de um procedimento de consulta, nos termos do disposto nos artigos 36.º, 37.º e 38.º da Directiva 2001/82/CE ou nos artigos 32.º, 33.º e 34.º da Directiva 2001/83/CE, que tenha resultado numa harmonização integral. As alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas na sequência de procedimentos estritamente nacionais estão excluídas do âmbito de aplicação das presentes orientações.

Nestas orientações, por «Estado-Membro em causa», na acepção do artigo 2.º, n.º 6, do regulamento relativo às alterações, entende-se qualquer Estado-Membro cuja autoridade competente tenha concedido uma autorização de introdução no mercado para os medicamentos em questão; entende-se por «Estados-Membros em causa» todos os Estados-Membros, excepto o Estado-Membro de referência.

## 2. ORIENTAÇÃO PROCESSUAL PARA O TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES

O tratamento das alterações abrange as seguintes categorias, definidas no artigo 2.º do regulamento relativo às alterações:

- alterações menores de tipo IA,
- alterações menores de tipo IB,
- alterações maiores de tipo II,
- extensões,
- restrições urgentes de segurança.

Para cada uma das categorias supramencionadas, é facultada orientação sobre a apresentação das alterações, o agrupamento de alterações e o tratamento das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, enumeradas no artigo 1.º, n.º 1, do regulamento relativo às alterações.

<sup>(1)</sup> JO L 334 de 12.12.2008, p. 7.

<sup>(2)</sup> JO C 229 de 22.7.1998, p. 4.

A fim de permitir um planeamento óptimo, a disponibilidade de recursos e a identificação de potenciais questões processuais (por exemplo, o tratamento dos pedidos que se sobrepõem), encorajam-se os titulares de autorizações a informar o Estado-Membro de referência ou a Agência Europeia de Medicamentos (a seguir designada «a Agência») <sup>(1)</sup> dos subsequentes pedidos de alterações para os próximos 6-12 meses. Em particular, recomenda-se que, com pelo menos 2 meses de antecedência, os titulares de uma autorização de introdução no mercado informem o Estado-Membro de referência ou a Agência sobre a apresentação de um pedido de alterações agrupadas que não constem do anexo III do regulamento relativo às alterações, juntamente com uma justificação para o agrupamento.

O Estado-Membro de referência ou a Agência estão disponíveis para abordar quaisquer questões que os titulares de uma autorização de introdução no mercado possam suscitar relativamente a um determinado pedido de alteração subsequente. Sempre que necessário, poderá ser organizada antes da apresentação do pedido uma troca de impressões com o Estado-Membro de referência ou a Agência, a fim de obter aconselhamento suplementar em matéria regulamentar ou processual que aborde especificamente o(s) futuro(s) pedido(s).

Cumpra registrar que, quando um agrupamento de alterações consista em diferentes tipos de alterações, o agrupamento deverá ser apresentado e será tratado de acordo com o tipo de alteração «mais elevado» que inclua. Por exemplo, um agrupamento que consista numa extensão e numa alteração maior de tipo II será tratado como um pedido de extensão; um agrupamento que consista em alterações menores de tipo IB e de tipo IA será tratado como uma notificação de tipo IB.

Sempre que, nestas orientações, se faz referência à apresentação de pedidos ou notificações de alterações, o número de cópias a apresentar para cada tipo de procedimento será tornado público, no âmbito do procedimento centralizado, pela Agência e, no âmbito do procedimento nacional, pelos grupos de coordenação (a seguir «grupo de coordenação»), instituídos ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/82/CE, no que se refere aos medicamentos veterinários, e do artigo 27.º da Directiva 2001/83/CE, no que se refere aos medicamentos para uso humano.

Avisam-se os titulares de autorizações de introdução no mercado que devem disponibilizar imediatamente quaisquer informações relacionadas com a execução de uma dada alteração que sejam solicitadas pela autoridade competente.

## 2.1. Alterações menores de tipo IA

Segue-se orientação sobre a aplicação, às alterações menores de tipo IA, dos artigos 7.º, 8.º, 11.º, 14.º, 17.º, 23.º e 24.º do regulamento relativo às alterações.

O regulamento relativo às alterações e as «Orientações da Comissão relativas às especificações das diversas categorias de al-

terações» (a seguir designadas «Orientações de Classificação da Comissão») estabelecem uma lista de alterações a considerar como alterações menores de tipo IA. Embora não careçam de qualquer aprovação prévia, estas alterações terão de ser notificadas pelo titular da autorização de introdução no mercado no prazo de 12 meses a contar da sua execução (Procedimento «Actuar e informar»). Porém, certas alterações menores de tipo IA exigem uma notificação imediata após a sua execução, a fim de garantir o controlo permanente do medicamento em questão.

As Orientações de Classificação da Comissão clarificam as condições a respeitar para que uma alteração seja tratada de acordo com um procedimento de notificação de alterações menores de tipo IA e especifica quais as alterações menores de tipo IA sujeitas a notificação imediata após a sua execução.

### 2.1.1. Apresentação de notificações de tipo IA

O titular de uma autorização de introdução no mercado deve apresentar, no prazo de 12 meses ou imediatamente após a execução de uma alteração menor de tipo IA, uma notificação simultaneamente a todos os Estados-Membros em causa ou à Agência. Um titular de uma autorização de introdução no mercado pode incluir uma alteração menor de tipo IA que não seja sujeita a notificação imediata na apresentação de um pedido de alteração menor de tipo IA para notificação imediata ou de qualquer outra alteração. Terão de ser cumpridas as condições estipuladas no artigo 7.º, n.º 2, alíneas a) e b), do regulamento relativo às alterações.

O prazo de 12 meses para a notificação de alterações menores de tipo IA permite uma comunicação anual dessas alterações, apresentando, nessa altura, o titular da autorização de introdução no mercado várias alterações menores de tipo IA que tenham sido executadas nos 12 meses anteriores.

O titular de uma autorização de introdução no mercado pode agrupar várias alterações menores de tipo IA numa única notificação, como estipulado no artigo 7.º, n.º 2, do regulamento relativo às alterações. Para isso, o regulamento prevê várias soluções possíveis; o titular pode apresentar numa única notificação um grupo de alterações menores de tipo IA dos termos de uma autorização de introdução, desde que essas alterações sejam notificadas ao mesmo tempo à mesma autoridade competente. O titular de uma autorização de introdução no mercado pode igualmente agrupar numa única notificação várias alterações menores de tipo IA dos termos de várias autorizações de introdução no mercado, desde que essas alterações sejam as mesmas para todas as autorizações de introdução no mercado e sejam notificadas ao mesmo tempo à mesma autoridade competente.

Nas situações em que se conjuguem comunicações anuais de alterações e agrupamentos de alterações menores de tipo IA, é possível que o chamado «relatório anual» inclua várias notificações, referindo-se algumas delas a alterações menores de tipo IA únicas, outras a grupos de alterações menores de tipo IA dos termos de uma autorização de introdução no mercado, e outras a grupos de alterações menores de tipo IA dos termos de várias autorizações de introdução no mercado, tal como previsto no artigo 7.º, n.º 2, alínea a), do regulamento relativo às alterações.

<sup>(1)</sup> Sempre que se faz alusão ao «Estado-Membro de referência» neste contexto, estão em causa os medicamentos aprovados por procedimento nacional. Sempre que seja feita referência à Agência, estão em causa os medicamentos aprovados por procedimento centralizado.

Sempre que as condições de agrupamento não estejam preenchidas, o relatório anual incluirá uma notificação para cada uma das alterações apresentadas.

A notificação deverá conter os elementos enumerados no anexo IV do regulamento relativo às alterações, apresentados de acordo com os títulos e a numeração constantes das «Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia», Volume 2B — Informações aos Requerentes («*Notice to Applicants*»), Medicamentos para uso humano, Apresentação e conteúdo do dossiê, Documento Técnico Comum (a seguir DTC da UE) ou Volume 6B — Informações aos Requerentes, Medicamentos Veterinários, quando o formato DTC da UE não esteja disponível:

- carta de acompanhamento,
- formulário de pedido de alteração da UE devidamente preenchido (publicado nas Informações aos Requerentes), incluindo os pormenores da autorização ou autorizações de introdução no mercado em causa, bem como uma descrição de todas as alterações solicitadas juntamente com a respectiva data de execução. Nos casos em que uma alteração decorra de outra alteração ou com ela esteja relacionada, deverá ser providenciada uma descrição da relação entre estas alterações na secção apropriada do formulário,
- referência à parte das Orientações de Classificação da Comissão, indicando que todas as condições e requisitos de documentação foram cumpridos, ou referência à recomendação constante no artigo 5.º, se aplicável, usada para o pedido em causa,
- todos os documentos especificados nas Orientações de Classificação da Comissão,
- nos casos em que as alterações afectem o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo: resumo revisto das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo (a seguir «informação sobre o medicamento»), apresentado no formato adequado. Nos casos em que a concepção geral e a legibilidade da embalagem exterior e interior ou do folheto informativo sejam afectadas pela alteração de tipo de IA, deverão ser disponibilizados modelos (*mock-up*) ou *specimens*, nos termos do Capítulo 7 dos Volumes 2A ou 6A da Informação aos Requerentes, ou tendo em conta as trocas de impressões mantidas de forma casuística com o Estado-Membro de referência ou a Agência.

No caso de alterações por procedimento nacional, o Estado-Membro de referência deverá receber ainda a lista das datas de expedição, indicando o número do processo de alteração de tipo IA, as datas em que os pedidos foram enviados a cada um dos Estados-Membros em causa e a confirmação do pagamento das taxas exigidas pelas autoridades nacionais competentes.

No que diz respeito às alterações por procedimento centralizado, a respectiva taxa para a alteração ou alterações de tipo IA, prevista no Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho, deverá ser paga de acordo com os procedimentos financeiros da Agência.

No caso de agrupamentos de alterações menores de tipo IA respeitantes a várias autorizações de introdução no mercado de um mesmo titular nos termos do artigo 7.º do regulamento relativo às alterações, deverá ser apresentada uma carta de acompanhamento e um formulário comuns, juntamente com a documentação de apoio e a informação revista sobre o medicamento (se for o caso) para cada um dos medicamentos em questão. Desta forma, as autoridades competentes poderão actualizar o dossiê de cada autorização de introdução no mercado incluída no agrupamento com informação nova ou alterada.

#### 2.1.2. *Análise das alterações de tipo IA por procedimento nacional*

O Estado-Membro de referência procederá à análise da notificação de alteração de tipo IA no prazo de 30 dias a contar da data de recepção.

No prazo de trinta dias, o Estado-Membro de referência informará o titular da autorização de introdução no mercado e os Estados-Membros em causa do resultado da sua análise. Caso a alteração exija que se modifique a decisão que concede a autorização de introdução no mercado, todos os Estados-Membros em causa actualizarão a respectiva autorização no prazo de 2 meses após a recepção do resultado da análise enviado pelo Estado-Membro de referência, ou no prazo de 6 meses após a recepção do resultado da análise enviado pelo Estado-Membro de referência para as alterações menores de tipo IA que exijam notificação imediata.

Sempre que uma ou várias alterações menores de tipo IA sejam apresentadas como parte de uma notificação, o Estado-Membro de referência informará o titular de uma autorização de introdução no mercado da alteração ou alterações aceites ou indeferidas na sequência da sua análise. O titular da autorização de introdução no mercado cessará de imediato a execução da alteração ou alterações objecto de indeferimento. Embora, no caso das alterações menores de tipo IA, a não apresentação de toda a documentação necessária no pedido não acarrete necessariamente a rejeição imediata da alteração se o requerente apresentar imediatamente, a pedido da autoridade competente, toda a documentação em falta, deve salientar-se que uma alteração menor de tipo IA pode, em determinadas circunstâncias, ser indeferida tendo por consequência o requerente dever cessar a aplicação das alterações já executadas.

#### 2.1.3. *Análise das alterações de tipo IA por procedimento centralizado*

A Agência analisará a notificação de tipo IA no prazo de 30 dias a contar da recepção, sem o envolvimento do relator para o medicamento em causa, designado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou pelo Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário. No entanto, a Agência apresentará ao relator, a título informativo, uma cópia da notificação de tipo IA.

No prazo de 30 dias, a Agência informará o titular da autorização de introdução no mercado e a Comissão do resultado da sua análise, bem como da necessidade de quaisquer modificações à decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado. Nesse caso, a Comissão actualizará a autorização de introdução no mercado no prazo de 2 meses, ou no prazo de 6 meses para as alterações menores de tipo IA que exijam notificação imediata.

Sempre que várias alterações menores de tipo IA sejam apresentadas como parte de uma notificação, a Agência informará claramente o titular da autorização de introdução no mercado e a Comissão da alteração ou alterações aceites ou indeferidas na sequência da sua análise. O titular da autorização de introdução no mercado cessará de imediato a execução da alteração ou alterações objecto de indeferimento. Embora, no caso das alterações menores de tipo IA, a não apresentação de toda a documentação necessária no pedido não acarrete necessariamente a rejeição imediata da alteração se o requerente apresentar imediatamente, a pedido da Agência, toda a documentação em falta, deve salientar-se que uma alteração menor de tipo IA pode, em determinadas circunstâncias, ser indeferida tendo por consequência o requerente dever cessar a aplicação das alterações já executadas.

Sempre que um agrupamento de alterações menores de tipo IA dos termos de uma autorização de introdução no mercado seja aceite, a Comissão actualizará a autorização de introdução no mercado mediante uma única decisão que abranja a totalidade das alterações menores de tipo IA aceites.

Sempre que um agrupamento de alterações menores de tipo IA dos termos de várias autorizações de introdução no mercado seja aceite, a Comissão actualizará a autorização de introdução no mercado mediante uma decisão por cada autorização de introdução no mercado em causa.

## 2.2. Alterações menores de tipo IB

Segue-se orientação sobre a aplicação, às alterações menores de tipo IB, dos artigos 7.º, 9.º, 11.º, 15.º, 17.º, 23.º e 24.º do regulamento relativo às alterações.

O regulamento relativo às alterações e as Orientações de Classificação da Comissão estabelecem quais as alterações a considerar como alterações menores de tipo IB. É obrigatória a notificação destas alterações menores antes da sua execução. O titular de uma autorização de introdução no mercado deverá aguardar durante 30 dias para se assegurar de que a notificação é considerada aceite pelas autoridades competentes antes de executar a alteração (Procedimento «Informar, aguardar, actuar»).

### 2.2.1. Apresentação de notificações de tipo IB

O titular de uma autorização de introdução no mercado deverá apresentar simultaneamente a todos os Estados-Membros em causa, ou à Agência, uma notificação para as alterações menores de tipo IB.

Os titulares de uma autorização de introdução no mercado poderão agrupar numa única notificação o pedido de várias alterações menores de tipo IB ou o pedido de uma alteração menor de tipo IB com outras alterações menores da mesma autorização de introdução no mercado, na condição de este corresponder a um dos casos enumerados no anexo III do regulamento relativo às alterações ou no caso de este procedimento ter sido previamente acordado com o Estado-Membro de referência ou a Agência.

Sempre que a mesma alteração menor de tipo IB ou o mesmo agrupamento de alterações menores, como supramencionado, afectem várias autorizações de introdução no mercado pertencentes ao mesmo titular, este poderá optar por apresentar essas alterações sob a forma de um único pedido no âmbito da «partilha de trabalho» (ver ponto 3 «partilha de trabalho»).

A notificação terá de conter os elementos enumerados no anexo IV do regulamento relativo às alterações, apresentados como se segue, de acordo com os títulos e a numeração adequados do formato DTC da UE ou das Informações aos Requerentes, Volume 6B (Medicamentos Veterinários, quando o formato DTC da UE não esteja disponível):

— carta de acompanhamento,

— formulário de pedido de alteração da UE devidamente preenchido (publicado nas Informações aos Requerentes), incluindo os pormenores da autorização ou autorizações de introdução no mercado em causa. Nos casos em que uma alteração decorra de outra alteração ou com ela esteja relacionada, deverá ser providenciada uma descrição da relação entre estas alterações na secção apropriada do formulário. Sempre que uma alteração seja considerada não classificada, deverá ser incluída uma justificação circunstanciada para a sua apresentação como notificação de tipo IB,

— referência à parte das Orientações de Classificação da Comissão ou referência à Recomendação constante do artigo 5.º, se aplicável, usada para o pedido em causa,

— documentação justificativa relevante para a alteração proposta, incluindo qualquer documentação especificada nas Orientações de Classificação da Comissão,

— para as alterações exigidas pela autoridade competente resultantes de novos dados apresentados, por exemplo, no quadro das condições impostas depois da autorização ou das obrigações de farmacovigilância, deverá ser anexada uma cópia do pedido à carta de acompanhamento,

— nos casos em que as alterações afectem o resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo: informação sobre o medicamento revista, apresentada no formato adequado. Nos casos em que a concepção geral e a legibilidade da embalagem exterior e interior ou do folheto informativo sejam afectadas pela alteração de tipo de IB, deverão ser disponibilizados modelos (*mock-up*) ou *specimens*, nos termos do Capítulo 7 dos Volumes 2A ou 6A da Informação aos Requerentes, ou tendo em conta as trocas de impressões mantidas de forma casuística com o Estado-Membro de referência ou a Agência.

No caso de alterações por procedimento nacional, o Estado-Membro de referência deverá ainda receber a lista das datas de expedição, indicando o número do processo de alteração de tipo IB, as datas em que os pedidos foram enviados a cada um dos Estados-Membros em causa e a confirmação do pagamento das taxas exigidas pelas autoridades nacionais competentes.

No que diz respeito às alterações por procedimento centralizado, a taxa respectiva para alterações menores de tipo IB, prevista no Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho, deverá ser paga de acordo com os procedimentos financeiros da Agência.

### 2.2.2. *Análise das alterações de tipo IB por procedimento nacional*

Após a recepção de uma notificação de tipo IB, procede-se da seguinte forma:

O Estado-Membro de referência analisará no prazo de 7 dias consecutivos se a alteração proposta pode ser considerada uma alteração menor de tipo IB e se a notificação está correcta e completa («validação») antes do início do processo de avaliação.

Sempre que a alteração proposta não seja considerada uma alteração menor do tipo IB de acordo as Orientações de Classificação da Comissão, ou não tenha sido classificada como uma alteração menor de tipo IB numa recomendação nos termos do artigo 5.º do regulamento relativo às alterações e o Estado-Membro de referência entenda que poderá ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento, o Estado-Membro de referência informará de imediato os Estados-Membros em causa e o titular da autorização de introdução no mercado.

Se os Estados-Membros em causa não manifestarem o seu desacordo no prazo de 7 dias consecutivos, será solicitado ao titular de uma autorização de introdução no mercado que reveja e complemente o seu pedido de alterações para que os requisitos do pedido de alteração maior de tipo II sejam cumpridos. Na sequência da recepção de um pedido válido de alteração revisto, será iniciado um processo de avaliação de tipo II (ver ponto 2.3.2).

Se os Estados-Membros em causa discordarem do Estado-Membro de referência, este último tomará a decisão final sobre a classificação da alteração proposta tendo em conta os comentários recebidos.

Sempre que o Estado-Membro de referência entenda que a alteração proposta pode ser considerada uma alteração menor de tipo IB, o titular da autorização de introdução no mercado será informado do resultado da validação e da data de início do procedimento.

No prazo de 30 dias a contar da acusação de recepção de uma notificação válida, o Estado-Membro de referência notificará o titular de uma autorização de introdução no mercado do resultado do procedimento. Se o Estado-Membro de referência não tiver enviado ao titular o seu parecer sobre a notificação no prazo de 30 dias a contar da acusação de recepção de uma notificação válida, a notificação será considerada aceite.

No caso de um resultado desfavorável, o titular de uma autorização de introdução no mercado poderá alterar a notificação no prazo de 30 dias, de molde a ter em devida conta os fundamentos do indeferimento da alteração. Se o titular de uma autorização de introdução no mercado não alterar a notificação no prazo de 30 dias, conforme solicitado, a alteração será considerada indeferida pela totalidade dos Estados-Membros em causa.

No prazo de 30 dias a contar da recepção da notificação alterada, o Estado-Membro de referência informará o titular de uma autorização de introdução no mercado da sua aceitação ou indeferimento final (incluindo os fundamentos para o resultado

desfavorável) da alteração ou alterações. Os Estados-Membros em causa serão informados em conformidade.

Sempre que um agrupamento de alterações menores tenha sido apresentado como parte de uma única notificação, o Estado-Membro de referência informará o titular de uma autorização de introdução no mercado e os Estados-Membros em causa da alteração ou alterações que foram aceites ou indeferidas na sequência da sua análise.

Sempre que necessário, as autoridades competentes actualizarão a autorização de introdução no mercado no prazo de seis meses a contar do encerramento do procedimento pelo Estado-Membro de referência. No entanto, as alterações menores de uma alteração de tipo IB aceites poderão ser executadas sem aguardar a actualização da autorização de introdução no mercado.

### 2.2.3. *Análise das alterações de tipo IB por procedimento centralizado*

Após a recepção de uma notificação de tipo IB, a Agência procede da seguinte forma:

A Agência analisará, no prazo de 7 dias consecutivos, se a alteração proposta pode ser considerada uma alteração menor de tipo IB e se a notificação está correcta e completa («validação») antes do início do processo de avaliação.

Sempre que a alteração proposta não seja considerada uma alteração menor do tipo IB de acordo as Orientações de Classificação da Comissão ou não tenha sido classificada como uma alteração menor de tipo IB numa recomendação nos termos do artigo 5.º do regulamento relativo às alterações e a Agência entenda que poderá ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento, o titular de uma autorização de introdução no mercado será informado desse facto e ser-lhe-á solicitado que reveja e complemente o seu pedido de alterações para que os requisitos do pedido de alteração maior de tipo II sejam cumpridos. Na sequência da recepção de um pedido válido de alteração revisto, será iniciado um processo de avaliação de tipo II (ver ponto 2.3.4).

Sempre que a Agência entenda que a alteração proposta pode ser considerada uma alteração menor de tipo IB, o titular da autorização de introdução no mercado será informado do resultado da validação e da data de início do procedimento.

O relator participará na análise da notificação de Tipo IB.

No prazo de 30 dias a contar da acusação de recepção de uma notificação válida, a Agência notificará o titular de uma autorização de introdução no mercado e a Comissão do resultado do procedimento. Se a Agência não tiver enviado ao titular o seu parecer sobre a notificação no prazo de 30 dias a contar da acusação de recepção de uma notificação válida, a notificação será considerada aceite.

No caso de um resultado desfavorável, o titular de uma autorização de introdução no mercado poderá alterar a notificação no prazo de 30 dias, de molde a ter em devida conta os fundamentos do indeferimento da alteração. Se o titular de uma autorização de introdução no mercado não alterar a notificação no prazo de 30 dias, conforme solicitado, a notificação será indeferida.

No prazo de 30 dias a contar da recepção da notificação alterada, a Agência informará o titular de uma autorização de introdução no mercado e a Comissão da sua aceitação ou indeferimento finais (incluindo os fundamentos para o resultado desfavorável) da alteração ou alterações, bem como da necessidade de quaisquer modificações à decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado.

Sempre que um agrupamento de alterações menores tenha sido apresentado como parte de uma única notificação, a Agência informará claramente o titular de uma autorização de introdução no mercado da alteração ou alterações que foram aceites ou indeferidas na sequência da sua análise.

Sempre que necessário, a Comissão actualizará a autorização de introdução no mercado no prazo de seis meses a contar da recepção da notificação da Agência. No entanto, a alteração ou alterações menores de tipo IB aceites poderão ser executadas sem aguardar o prazo de seis meses para a actualização da autorização de introdução no mercado, devendo a alteração ou alterações acordadas ser incluídas nos anexos de quaisquer procedimentos regulamentares subsequentes.

Sempre que um agrupamento de alterações menores dos termos de uma autorização de introdução no mercado apresentado como parte de uma única notificação tenha sido aceite, a Comissão actualizará a autorização de introdução no mercado mediante uma única decisão que abranja todas as alterações menores aceites.

### 2.3. Alterações maiores de tipo II

Segue-se orientação sobre a aplicação, às alterações maiores de tipo II, dos artigos 7.º, 10.º, 11.º, 13.º, 16.º, 17.º, 23.º e 24.º do regulamento relativo às alterações.

O regulamento relativo às alterações e as Orientações de Classificação da Comissão estabelecem quais as alterações a considerar como alterações maiores de tipo II. Essas alterações maiores requerem aprovação prévia antes da sua execução («Procedimento de aprovação prévia»).

#### 2.3.1. Apresentação de pedidos de alterações de tipo II

Sempre que esteja em causa uma alteração maior de tipo II, o titular de uma autorização de introdução no mercado deverá apresentar um pedido, simultaneamente, a todos os Estados-Membros em causa, ou à Agência.

Os titulares de uma autorização de introdução no mercado poderão agrupar o pedido de várias alterações maiores de tipo II, ou agrupar uma alteração ou alterações maiores de tipo II com outras alterações menores da mesma autorização de introdução no mercado num único pedido, na condição de este corresponder a um dos casos enumerados no anexo III do regulamento relativo às alterações ou no caso de este procedimento ter sido acordado com o Estado-Membro de referência ou a Agência.

Sempre que a mesma alteração maior de tipo II ou o mesmo agrupamento de alterações, como supramencionado, afectem várias autorizações de introdução no mercado pertencentes ao mesmo titular, este poderá optar por apresentar essas alterações sob a forma de um único pedido no âmbito do «procedimento de partilha de trabalho» (ver ponto 3 «partilha de trabalho»).

O pedido terá de conter os elementos enumerados no anexo IV do regulamento relativo às alterações, apresentados como se segue, de acordo com os títulos e a numeração adequados do formato DTC da UE ou das Informações aos Requerentes, Volume 6B (Medicamentos Veterinários, quando o formato DTC da UE não esteja disponível):

- carta de acompanhamento,
- formulário de pedido de alteração da UE devidamente preenchido (publicado nas Informações aos Requerentes), incluindo os pormenores da autorização ou autorizações de introdução no mercado em causa. Nos casos em que uma alteração decorra de outra alteração ou com ela esteja relacionada, deverá ser providenciada uma descrição da relação entre estas alterações na secção apropriada do formulário,
- referência à parte das Orientações de Classificação da Comissão ou referência à Recomendação constante do artigo 5.º, se aplicável, usada para o pedido em causa,
- documentação justificativa relevante para a alteração ou alterações propostas,
- actualização ou adenda aos resumos da qualidade, estudos não clínicos e estudos clínicos (ou relatórios periciais para medicamentos veterinários) conforme pertinente. Quando são apresentados relatórios de estudos não clínicos ou clínicos, ainda que seja apenas um, os respectivos resumos deverão ser incluídos no Módulo 2,
- para as alterações exigidas pela autoridade competente resultantes de novos dados apresentados, por exemplo, no quadro das condições impostas depois da autorização ou das obrigações de farmacovigilância, deverá ser anexada uma cópia do pedido à carta de acompanhamento,
- nos casos em que a alteração afecte o resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo: informação sobre o medicamento revista, apresentada no formato adequado. Nos casos em que a concepção geral e a legibilidade da embalagem exterior e interior ou do folheto informativo sejam afectadas pela alteração de tipo de II, deverão ser disponibilizados modelos (*mock-up*) ou *specimens*, nos termos do Capítulo 7 dos Volumes 2A ou 6A da Informação aos Requerentes, ou tendo em conta as trocas de impressões mantidas de forma casuística com o Estado-Membro de referência ou a Agência.

No caso de alterações por procedimento nacional, o Estado-Membro de referência deverá ainda receber a lista das datas de expedição, indicando o número do processo de alteração de tipo II, as datas em que os pedidos foram enviados a cada um dos Estados-Membros em causa e a confirmação do pagamento das taxas exigidas pelas autoridades nacionais competentes.

No que diz respeito às alterações por procedimento centralizado, a taxa respectiva para a alteração ou alterações de tipo II, prevista no Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho, deverá ser paga de acordo com os procedimentos financeiros da Agência.

### 2.3.2. *Análise das alterações de tipo II por procedimento nacional*

Após a recepção de um pedido de alterações de tipo II, o Estado-Membro de referência procederá da seguinte forma:

Caso o pedido tenha sido apresentado simultaneamente à totalidade dos Estados-Membros em causa e contenha os elementos enumerados no ponto 2.3.1, o Estado-Membro de referência acusará a recepção de um pedido válido de alteração maior de tipo II. À data de acusação da recepção de um pedido válido, o Estado-Membro de referência dará início ao procedimento. O titular de uma autorização de introdução no mercado e os Estados-Membros em causa serão informados dos prazos no início do procedimento.

Regra geral, no caso de alterações maiores de tipo II, aplicar-se-á um prazo de 60 dias para proceder à avaliação. Este período poderá ser reduzido pelo Estado-Membro de referência tendo em conta a urgência da questão, em especial por questões de segurança, ou poderá ser prorrogado pelo mesmo até 90 dias no caso de alterações que respeitantes a modificações ou adendas às indicações terapêuticas. No caso de alterações para medicamentos veterinários enumerados na parte 2 do anexo V do regulamento relativo às alterações aplicar-se-á um prazo de 90 dias.

O Estado-Membro de referência elaborará um projecto de relatório de avaliação de acordo com os prazos comunicados e transmiti-lo-á aos Estados-Membros em causa para que o comentem, bem como ao titular de uma autorização de introdução no mercado a título informativo. Os Estados-Membros em causa deverão enviar ao Estado-Membro de referência os respectivos comentários sobre o projecto de avaliação dentro do prazo estabelecido.

Durante o período de avaliação, o Estado-Membro de referência poderá solicitar informações suplementares ao titular de uma autorização de introdução no mercado.

O procedimento será suspenso até à recepção das informações suplementares. Regra geral, aplicar-se-á um período de suspensão de 1 mês. Para um período de suspensão superior, o titular de uma autorização de introdução no mercado deverá enviar um pedido fundamentado ao Estado-Membro de referência para receber o seu aval.

A avaliação das respostas poderá prolongar-se por 30 ou 60 dias dependendo da complexidade e da quantidade da informação solicitada ao titular de uma autorização de introdução no mercado.

O pedido de informações suplementares deverá ser enviado ao titular de uma autorização de introdução no mercado juntamente com um calendário onde conste o prazo que o titular deverá respeitar para apresentar as informações solicitadas e, sempre que se justificar, a prorrogação do período de avaliação.

Após a recepção da resposta do requerente, o Estado-Membro de referência elaborará um projecto de relatório de avaliação de acordo com os prazos comunicados e transmiti-lo-á aos Estados-Membros em causa para que o comentem, bem como ao titular de uma autorização de introdução no mercado a título informativo. Os Estados-Membros em causa deverão enviar ao Estado-Membro de referência os respectivos comentários sobre

o projecto de relatório de avaliação dentro do prazo estabelecido.

### 2.3.3. *Resultado da avaliação das alterações de tipo II por procedimento nacional*

No final do período de avaliação comunicado, o Estado-Membro de referência concluirá o relatório de avaliação, incluindo a sua decisão sobre o pedido, e transmiti-lo-á aos Estados-Membros em causa.

No prazo de 30 dias após a recepção do relatório de avaliação e da decisão, os Estados-Membros em causa deverão reconhecer a decisão e informar o Estado-Membro de referência nesse sentido.

No caso de um Estado-Membro em causa identificar, no espaço de 30 dias após a recepção do relatório de avaliação e da decisão, um potencial risco grave para a saúde pública ou, no que diz respeito aos medicamentos veterinários, para a saúde humana, a saúde dos animais ou para o ambiente, impeditivo do reconhecimento da decisão, esse Estado-Membro deve informar o Estado-Membro de referência e expor circunstanciadamente os fundamentos da sua posição.

O Estado-Membro de referência deve remeter o pedido para os grupos de coordenação nos termos do artigo 33.<sup>o</sup>, n.<sup>os</sup> 3, 4 e 5 da Directiva 2001/82/CE ou do artigo 29.<sup>o</sup> n.<sup>os</sup> 3, 4 e 5 da Directiva 2001/83/CE no que se refere às questões objecto de divergência, e informar, em conformidade, o titular de uma autorização de introdução no mercado e os Estados-Membros em causa.

Sempre que um pedido de agrupamento de alterações seja remetido para o grupo de coordenação, todo o agrupamento fica suspenso até que seja tomada uma decisão, a menos que o Estado-Membro de referência decida em sentido contrário. Contudo, apenas a alteração ou alterações em causa, e não todo o agrupamento, serão debatidas pelo grupo de coordenação e posteriormente pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano e pelo Comité dos Medicamentos Veterinários.

À semelhança do procedimento inicial para uma autorização de introdução no mercado, cumpre notar que não está previsto no regulamento relativo às alterações um procedimento de consulta ao grupo de coordenação.

O Estado-Membro de referência informará os Estados-Membros em causa e o titular de uma autorização de introdução no mercado sobre a aceitação ou indeferimento (incluindo os fundamentos de um resultado desfavorável) da alteração ou alterações. Sempre que várias alterações de tipo II, ou um agrupamento de alterações de tipo II com outras alterações menores tenham sido apresentadas num único pedido, o Estado-Membro de referência informará o requerente e os Estados-Membros em causa da alteração ou alterações aceites ou indeferidas. O requerente poderá retirar determinadas alterações do pedido de agrupamento durante o procedimento.

Após comunicação de uma decisão favorável sobre alterações que implique mudanças ao resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo, o requerente deverá apresentar, no prazo de 7 dias, traduções dos textos informativos do medicamento a todos os Estados-Membros em causa.

Após a aprovação das alterações, as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa alterarão, sempre que necessário, a autorização de introdução no mercado de modo a reflectir a alteração ou alterações no espaço de 2 meses, ou de 30 dias quando a alteração implicar uma prorrogação por 6 meses do certificado complementar de protecção, como disposto no artigo 13.º, n.ºs 1 e 2, do Regulamento (CEE) n.º 1768/92 do Conselho, em conformidade com o artigo 36.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006.

As alterações maiores do tipo II aceites podem ser executadas no prazo de 30 dias após a informação ao titular de uma autorização de introdução no mercado da aceitação das alterações por parte do Estado-Membro de referência, desde que os documentos necessários para alterar a referida autorização tenham sido apresentados ao Estado-Membro em causa.

As alterações relacionadas com questões de segurança têm de ser executadas num prazo acordado entre o Estado-Membro de referência e o titular.

#### 2.3.4. Avaliação das alterações de tipo II por procedimento centralizado

Após a recepção de um pedido de alteração de tipo II, a Agência procede da seguinte forma:

Se o pedido apresentado à Agência contiver os elementos enumerados no ponto 2.3.1, a Agência acusará a recepção de um pedido válido de uma alteração maior de tipo II. À data da acusação da recepção de um pedido válido, a Agência dará início ao procedimento. O titular de uma autorização de introdução no mercado será informado dos prazos adoptados no início do procedimento.

Regra geral, no caso de alterações maiores de tipo II, aplica-se um prazo de 60 dias para proceder à avaliação. Este período poderá ser reduzido pela Agência tendo em conta a urgência da questão, em especial por questões de segurança, ou poderá ser prorrogado pela mesma até 90 dias no caso de alterações respeitantes a modificações ou adendas às indicações terapêuticas. No que se refere aos medicamentos veterinários incluídos na parte 2 do anexo V do regulamento relativo às alterações dos termos das autorizações, aplicar-se-á um prazo de 90 dias.

Durante o período de avaliação, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano e o Comité dos Medicamentos Veterinários poderão solicitar informações suplementares e adoptar um calendário onde conste o prazo que o titular deverá respeitar para apresentar as informações solicitadas e, sempre que se justificar, a prorrogação do período de avaliação.

O procedimento será suspenso até à recepção das informações suplementares solicitadas. Regra geral, aplica-se uma suspensão com uma duração máxima de 1 mês. No caso de um período de suspensão superior a 1 mês, o titular de uma autorização de introdução no mercado deverá enviar um pedido fundamentado à Agência com vista a obter o acordo do Comité competente.

Relativamente a um segundo pedido de informações suplementares, prorroga-se, regra geral, por mais 1 mês o período de suspensão do procedimento; pode aplicar-se, caso se justifique, uma prorrogação máxima de 2 meses.

A avaliação das respostas por parte do Comité poderá prolongar-se por 30 ou 60 dias, dependendo da complexidade e

quantidade de informação a solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado.

O pedido de informações suplementares ou segundo pedido deverá ser enviado ao titular de uma autorização de introdução no mercado em conjunto com o calendário onde conste o prazo que o titular deverá respeitar para apresentar as informações solicitadas e, sempre que se justificar, a prorrogação do período de avaliação.

Poderá ser dada uma explicação oral ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou ao Comité dos Medicamentos Veterinários a pedido do Comité ou do titular da autorização de introdução no mercado, sempre que assim se justifique.

#### 2.3.5. Resultado da avaliação das alterações de tipo II por procedimento centralizado

Depois de adoptado um parecer do Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou do Comité dos Medicamentos Veterinários, a Agência informará o titular da autorização de introdução no mercado e a Comissão, no prazo de 15 dias, do carácter favorável ou desfavorável do parecer (incluindo os fundamentos do resultado desfavorável), assim como da necessidade de quaisquer modificações à decisão da Comissão que concede a autorização de introdução no mercado. Sempre que várias alterações de tipo II, ou um agrupamento de alterações de tipo II com outras alterações menores tiverem sido apresentados num único pedido, a Agência emitirá um parecer que traduza o resultado final do procedimento. O referido parecer também incluirá as alterações eventualmente consideradas como não passíveis de aprovação. O requerente poderá retirar determinadas alterações do pedido de agrupamento durante o procedimento.

O procedimento de revisão estabelecido nos artigos 9.º, n.º 2, e 34.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 também se aplica aos pareceres aprovados relativos a pedidos de alterações maiores de tipo II.

Após a recepção do parecer final, a Comissão deve alterar, sempre que necessário, a autorização de introdução no mercado de modo a reflectir a alteração ou alterações no prazo de 2 meses, ou 30 dias, caso a alteração prorrogue por seis meses a validade do certificado complementar de protecção.

Sempre que um agrupamento de alterações dos termos de uma autorização de introdução no mercado apresentado no quadro de uma notificação seja aprovado, a Comissão actualizará a autorização de introdução no mercado mediante uma única decisão que abranja todas as alterações aceites.

A alteração ou alterações maiores de tipo II aceites só poderão ser executadas quando a Comissão tiver alterado a decisão que concede a autorização de introdução no mercado e tiver notificado, em conformidade, o respectivo titular. No caso de não ser necessária qualquer alteração da decisão que concede a autorização de introdução no mercado na sequência da aprovação de uma alteração maior de tipo II, a alteração aceite só poderá ser executada depois de o titular da autorização ter sido informado pela Comissão nesse sentido.

As alterações relacionadas com questões de segurança têm de ser executadas num prazo acordado entre a Comissão e o titular.

## 2.4. Extensões

O anexo I do regulamento relativo às alterações define uma lista de modificações a considerar como extensões. Nos termos do artigo 19.º do regulamento referido, esses pedidos serão avaliados ao abrigo do procedimento utilizado para a autorização de introdução no mercado inicial. A extensão é objecto de uma nova autorização de introdução no mercado ou é incluída na respectiva autorização de introdução no mercado inicial.

### 2.4.1. Apresentação de pedidos de extensão

Os pedidos de extensão devem ser apresentados a todos os Estados-Membros em causa, ou à Agência.

Os titulares de uma autorização de introdução no mercado podem optar por apresentar um único pedido para obter uma ou mais extensões juntamente com uma ou mais alterações relativamente ao mesmo medicamento, na condição de este corresponder a um dos casos enumerados no anexo III do regulamento relativo às alterações, ou no caso de esse procedimento ter sido acordado com o Estado-Membro de referência ou a Agência. Porém, o regulamento relativo às alterações não prevê qualquer partilha de trabalho no que respeita aos pedidos de extensão.

O pedido tem de ser apresentado da seguinte forma, de acordo com os títulos e a numeração constantes do formato DTC da UE ou do formato das Informações aos Requerentes — Volume 6B (medicamentos veterinários quando o formato do DTC da UE não esteja disponível):

- carta de acompanhamento,
- o formulário da UE devidamente preenchido (publicado nas Informações aos Requerentes),
- documentação justificativa relacionada com a extensão proposta. Está disponível orientação sobre os estudos suplementares necessários para os pedidos de extensão no Apêndice IV ao Capítulo 1 do Volume 2A ou 6A das Informações aos Requerentes,
- um Módulo 1 completo (parte 1 para os medicamentos veterinários) deverá ser entregue, com justificações sobre a ausência de informação ou documentos incluídos na secção ou secções relevantes do Módulo 1 ou parte 1,
- actualização ou adenda aos resumos da qualidade, estudos não clínicos e estudos clínicos (ou relatórios periciais para medicamentos veterinários) conforme pertinente. Quando são apresentados relatórios de estudos não clínicos ou clínicos, ainda que seja apenas um, os respectivos resumos deverão ser incluídos no Módulo 2,
- nos casos em que a extensão afecte o resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo: informação sobre o medicamento revista, apresentada no formato adequado.

No caso dos pedidos de extensão por procedimento nacional, o Estado-Membro de referência deverá ainda receber a lista das datas de expedição indicando o número do procedimento, as datas de envio dos pedidos para cada Estado-Membro em causa e a confirmação do pagamento das taxas exigidas pelas autoridades nacionais competentes.

Relativamente às extensões por procedimento centralizado, a respectiva taxa para a extensão ou extensões, como previsto no Regulamento (CE) n.º 297/95 do Conselho, deverá ser paga de acordo com os procedimentos financeiros da Agência.

### 2.4.2. Avaliação da extensão por procedimento nacional

Após a recepção de um pedido de extensão, este será tratado como um pedido de autorização de introdução no mercado inicial nos termos da Directiva 2001/82/CE ou da Directiva 2001/83/CE e do Capítulo 2 das Informações aos Requerentes — Volume 2A ou 6A.

### 2.4.3. Avaliação da extensão por procedimento centralizado

Após a recepção de um pedido de extensão, a Agência procederá do mesmo modo que para um pedido de autorização de introdução no mercado inicial, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004.

## 2.5. Vacinas contra a gripe humana

Segue-se orientação sobre a aplicação dos artigos 12.º e 18.º do regulamento relativo às alterações à actualização anual dos pedidos de vacinas contra a gripe humana.

Em razão das especificidades inerentes à produção de vacinas contra a gripe humana, a alteração é objecto de um procedimento «acelerado» para a modificação anual na substância activa com vista à actualização anual da vacina contra a gripe humana, a fim de respeitar a recomendação da UE relativa à composição da vacina contra a(s) estirpe(s) do vírus da gripe humana para a próxima época.

Quaisquer alterações às vacinas contra a gripe humana que não a introdução da actualização anual realizar-se-ão segundo os procedimentos previstos para as alterações noutras secções das presentes Orientações. Porém, é possível tratar essas alterações ao abrigo de um procedimento urgente especial, sempre que necessário, numa situação de pandemia, tal como estabelecido no artigo 21.º do regulamento relativo às alterações.

O procedimento «acelerado» consiste em duas etapas. Na primeira etapa, procede-se à avaliação dos elementos de informação administrativa e de qualidade enumerados no anexo IV (resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, bem como a documentação química, farmacêutica e biológica). Na segunda etapa, realiza-se a avaliação dos dados clínicos e dos dados relativos à estabilidade do medicamento.

Recomenda-se aos titulares de uma autorização de introdução no mercado que debatam previamente os pedidos de actualização anual com o Estado-Membro de referência ou a Agência.

### 2.5.1. Apresentação de alterações relativas à actualização anual dos pedidos de vacinas contra a gripe humana

As alterações respeitantes à substância activa para actualização anual dos pedidos de vacinas contra a gripe humana têm de ser apresentadas ao Estado-Membro de referência e a todos os Estados-Membros em causa, ou à Agência.

O pedido deverá ser apresentado nos seguintes termos, de acordo com os títulos e a numeração constantes do formato do DTC da UE:

- carta de acompanhamento,
- formulário da UE devidamente preenchido (publicado nas Informações ao Requerente),
- actualização ou adenda aos resumos da qualidade, estudos não clínicos e estudos clínicos conforme pertinente. Quando são apresentados relatórios de estudos não clínicos ou clínicos, ainda que seja apenas um, os respectivos resumos deverão ser incluídos no Módulo 2. Documentação justificativa a nível químico-farmacêutico-biológico relacionada com a alteração proposta:

Uma revisão do relatório pericial que incida sobre os aspectos químicos, biológicos e farmacêuticos ou uma adenda ao actual relatório pericial. Além disso, é necessária a seguinte informação:

Composição do medicamento

Fórmula(s) de Ensaio(s) Clínico(s): fórmula actual (novas estirpes sazonais)

Fórmula de fabrico: fórmula actual

Cópia das especificações aprovadas num formato tabular

Processo de fabrico:

- lotes de sementes: história:
  - nível de passagem,
  - caracterização de hemaglutinina e neuraminidase,
  - protocolos analíticos (incluindo os resultados dos testes aos lotes de sementes).
- concentrados virais (bulk) monovalentes:
  - processo de fabrico,
  - modificações específicas da estirpe,
  - validação das principais etapas de fabrico (nova estirpe).
    1. inactivação
    2. eficiência da fragmentação

Testes específicos para o controlo de qualidade: validação do teste de difusão radial simples (SRD) para novas estirpes

Resultados da análise da composição (concentrados virais monovalentes): resultados dos primeiros três concentrados virais monovalentes de cada lote de sementes de novas estirpes utilizadas (incluindo teste para a neuraminidase)

Cópia de especificações aprovadas e métodos analíticos de testes de rotina num formato tabular

Testes de estabilidade a substâncias activas: resultados dos concentrados virais monovalentes (bulk) quando são utilizados por mais de um ano

Teste de estabilidade sobre o produto acabado: resultados da vacina anterior

Compromisso de divulgar os dados de estabilidade da nova vacina caso haja especificações externas

Protocolo relativo ao teste de estabilidade anual. Dados clínicos que servem de apoio a dados relacionados com a alteração proposta:

Uma revisão do relatório pericial clínico-farmacológico ou uma adenda ao actual relatório pericial.

Os resultados de estudos clínicos com a nova vacina deverão ser apresentados sob a forma de um breve relatório final, incluindo:

- dados originais,
- características da população do ensaio (demografia, comorbilidade, co-medicação),
- quadros normalizados para a imunogenicidade e reactividade.

O tipo de teste serológico utilizado deverá ser indicado claramente.

Os requerentes são encorajados a incluir os seguintes PSUR (relatórios periódicos de actualização de segurança) nos pacotes de dados clínicos:

- PSUR que abrange o período que decorre entre 1 de Setembro e 30 de Abril da época sazonal anterior,
  - PSUR que abrange o período entre 1 de Maio e 31 de Agosto da antepenúltima época sazonal.
- a revisão da informação sobre o medicamento, apresentada no formato indicado.

Em relação aos pedidos de actualização anual das vacinas contra a gripe humana por procedimento nacional, o Estado-Membro de referência deverá ainda receber a lista das datas de expedição indicando o número do procedimento, as datas de envio dos pedidos para cada Estado-Membro em causa e a confirmação do pagamento das taxas exigidas pelas autoridades nacionais competentes.

Em relação aos pedidos de actualização anual das vacinas contra a gripe humana por procedimento centralizado, a respectiva taxa para a alteração, tal como prevista no Regulamento (CE) n.º 297/95, deve ser paga de acordo com os procedimentos financeiros da Agência.

### 2.5.2. Avaliação das alterações por procedimento nacional

Após a recepção de um pedido para alteração anual de vacinas contra a gripe humana, o Estado-Membro de referência procederá da seguinte forma:

O Estado-Membro de referência acusará a recepção de um pedido válido de alteração da vacina contra a gripe humana no prazo de 7 dias e informará o titular e os Estados-Membros em causa do início do procedimento.

No período máximo de 15 dias a contar do início do procedimento, o Estado-Membro de referência transmitirá aos Estados-Membros em causa um relatório de avaliação preliminar sobre os dados administrativos e a documentação relativa à qualidade. Os Estados-Membros em causa deverão transmitir os seus comentários sobre a avaliação preliminar no prazo de 6 dias.

Durante o período de avaliação, o Estado-Membro de referência pode enviar ao titular um pedido de informações suplementares e informar, em conformidade, os Estados-Membros em causa. O documento de resposta deverá ser facultado no prazo máximo de 7 dias. Porém, o procedimento não será suspenso.

O Estado-Membro de referência elaborará um relatório de avaliação final incluindo a sua decisão sobre os dados administrativos e de qualidade no prazo de 30 dias após o início do procedimento.

Os Estados-Membros em causa reconhecerão a decisão sobre os dados administrativos e qualitativos num prazo de 12 dias e informarão o Estado-Membro de referência em conformidade. O Estado-Membro de referência informará o titular da autorização de introdução no mercado sobre o resultado.

Na sequência da decisão sobre os dados administrativos e de qualidade, o titular da autorização de introdução no mercado, sempre que requerido pelo Estado-Membro de referência, dispõe de um período máximo de 12 dias para apresentar a todos os Estados-Membros em causa os dados clínicos e respectiva documentação sobre a estabilidade do medicamento.

O Estado-Membro de referência distribuirá aos Estados-Membros em causa o relatório de avaliação sobre a documentação clínica com a sua decisão final no prazo de 7 dias a contar da recepção dos dados clínicos.

Os Estados-Membros em causa devem reconhecer a referida decisão final e adoptar uma decisão de acordo com a mesma no prazo de 7 dias.

### 2.5.3. Avaliação das alterações por procedimento centralizado

Após a recepção de um pedido para alteração anual de uma vacina contra a gripe humana, a Agência procederá da seguinte forma:

A Agência acusará a recepção de um pedido válido de alteração anual de uma vacina contra a gripe humana no prazo de 7 dias e informará o titular do início do procedimento.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano dispõe de um período máximo de 45 dias a contar da data do início do procedimento para emitir o seu parecer inicial sobre a documentação apresentada relativa à qualidade.

Prevê-se que o Comité dos Medicamentos para Uso Humano adoptará um parecer ou solicitará informações suplementares no prazo de 30 dias. Caso o Comité solicite informações su-

plementares, o titular da autorização de introdução no mercado deve providenciar as respostas no prazo de 3 dias, e o Comité adoptará o seu parecer sobre a documentação relativa à qualidade no prazo de 45 dias. Este parecer será transmitido à Comissão que, sempre que necessário, com base no mesmo, adoptará uma decisão sobre a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado e informará o titular em conformidade.

Na sequência do parecer sobre os dados de qualidade, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar à Agência, sempre que esta o solicite, o mais tardar no prazo de 57 dias, a documentação e os dados clínicos sobre a estabilidade do medicamento. Após a recepção destes dados, o Comité dispõe de um período máximo de 10 dias para adoptar o seu parecer final que será transmitido pela Agência à Comissão e ao titular da autorização de introdução no mercado no prazo máximo de 3 dias.

Sempre que necessário e com base no parecer final do Comité, a Comissão alterará a decisão que concede a autorização de introdução no mercado e actualizará o registo comunitário dos medicamentos.

### 2.6. Restrições urgentes de segurança

O artigo 22.º do regulamento relativo às alterações prevê que, 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 pode adoptar por sua própria iniciativa «restrições urgentes de segurança» provisórias.

As restrições urgentes de segurança dizem respeito a alterações transitórias da informação sobre o medicamento devido a um indício no domínio da farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade que suscite graves preocupações que levem o titular da autorização de introdução no mercado a considerar a possibilidade de representar um risco para a saúde humana ou animal ou para o ambiente e, por conseguinte, a ter de as comunicar de imediato aos prescritores e consumidores; estes novos dados estão relacionados com a segurança da utilização do medicamento, que afecta, nomeadamente, uma ou mais das seguintes informações constantes do resumo das características do medicamento: indicações terapêuticas, posologia, contra-indicações, advertências, espécies-alvo e intervalos de segurança. Estas modificações urgentes serão posteriormente introduzidas através da respectiva alteração na autorização de introdução no mercado.

O titular de uma autorização de introdução no mercado deve notificar de imediato todos os Estados-Membros em causa, ou a Agência e a Comissão, das restrições a introduzir.

No caso de a autoridade competente ou de a Comissão não levantarem objecções no espaço de 24 horas após a recepção da referida informação, as restrições urgentes de segurança são consideradas aceites. Deverão necessariamente ser executadas num prazo acordado entre a Comissão ou o Estado de referência e o titular.

Essas restrições urgentes de segurança poderão igualmente ser impostas pela Comissão (para os medicamentos autorizados por procedimento centralizado), ou pelas autoridades nacionais competentes (para os medicamentos autorizados por procedimento nacional) em caso de risco para a saúde pública no que respeita aos medicamentos para uso humano, ou em caso de risco para a saúde humana ou a saúde dos animais no que respeita aos medicamentos veterinários.

O respectivo pedido de alteração que reflecte as restrições urgentes de segurança (se solicitado pelo titular ou imposto pela Comissão ou pelas autoridades nacionais competentes) tem de ser apresentado o mais cedo possível, no prazo de 15 dias após o início da aplicação das restrições urgentes de segurança.

### 3. ORIENTAÇÃO PROCESSUAL SOBRE PARTILHA DE TRABALHO

O artigo 20.º do regulamento relativo às alterações estabelece a possibilidade de um titular de autorização no mercado apresentar num pedido a mesma alteração de tipo IB, a mesma alteração de tipo II ou um agrupamento de alterações que corresponda a um dos casos enumerados no anexo III do regulamento ou acordado com o Estado-Membro de referência ou a Agência que não contenha qualquer extensão que afecte mais do que uma autorização de introdução no mercado do mesmo titular.

A fim de evitar duplicação de trabalho na avaliação das referidas alterações, foi estabelecido um procedimento de partilha de trabalho ao abrigo do qual uma autoridade («a autoridade de referência»), seleccionada entre as autoridades competentes dos Estados-Membros e a Agência, analisará a alteração em nome das outras autoridades em causa.

Sempre que pelo menos uma das autorizações de introdução no mercado em causa tenha sido concedida através do procedimento centralizado, a Agência será a autoridade de referência (ponto 3.4). Em todos os outros casos, uma autoridade nacional competente seleccionada pelo grupo de coordenação, tendo em conta a recomendação do titular, actuará como a autoridade de referência (ponto 3.2).

A fim de facilitar o planeamento do procedimento, os titulares de uma autorização no mercado são encorajados a informar a Agência ou o grupo de coordenação e a autoridade de referência proposta, pelo menos 3 meses antes da apresentação do pedido de uma alteração ou agrupamento de alterações que vai ser objecto a um procedimento de partilha de trabalho.

Espera-se que as mesmas modificações se apliquem aos diferentes medicamentos em causa, sem necessidade ou com necessidade limitada de avaliação de um potencial impacto de um determinado medicamento, a fim de beneficiarem de um procedimento de partilha de trabalho. Por conseguinte, sempre que a «mesma» modificação a diferentes autorizações de introdução no mercado requerer a apresentação de conjuntos individuais de dados de apoio a cada medicamento em causa, bem como uma avaliação específica por medicamento, essas modificações não beneficiarão de uma partilha de trabalho.

#### 3.1. Apresentação de um pedido de alteração ou alterações ao abrigo do procedimento de partilha de trabalho

Um pedido de alteração ou agrupamento de alterações apresentado ao abrigo do procedimento de partilha de trabalho deverá

ser entregue de acordo com o estabelecido nos pontos 2.2-2.3 *supra* e deverá ser facultado como um pacote de pedidos integrado abrangendo todas as alterações relativas à totalidade dos medicamentos. Este incluirá uma carta de acompanhamento e um formulário comuns, em conjunto com documentos de apoio para cada medicamento em causa, bem como uma revisão da informação sobre o medicamento (se aplicável) relativa a cada medicamento em causa. Deste modo, a Agência e as autoridades nacionais competentes poderão actualizar o dossiê de cada autorização de introdução no mercado incluída no procedimento de partilha de trabalho com a informação nova ou alterada pertinente.

O pedido de partilha de trabalho tem de ser apresentado a todas as autoridades competentes, i.e. no que se refere ao procedimento centralizado, à Agência e a todos os Estados-Membros onde os medicamentos em causa estejam autorizados.

#### 3.2. Avaliação em regime de partilha de trabalho por procedimento nacional

Quando o titular de uma autorização de introdução no mercado informa o grupo de coordenação de um futuro procedimento de partilha de trabalho, este decidirá na reunião seguinte sobre a autoridade de referência, tendo em conta a proposta do titular e, se aplicável, nos termos do artigo 20.º, n.º 3, terceiro parágrafo, do regulamento relativo às alterações, uma outra autoridade competente para auxiliar a autoridade de referência. O titular da autorização de introdução no mercado será informado pelo grupo de coordenação sobre a autoridade nacional competente que actuará como autoridade de referência.

Após a recepção de um pedido de partilha de trabalho, a autoridade de referência procederá da seguinte forma:

A autoridade de referência acusará a recepção de um pedido válido de partilha de trabalho. Imediatamente após acusar a recepção de um pedido válido, a autoridade de referência dará início ao procedimento. O titular da autorização de introdução no mercado e os Estados-Membros em causa serão informados dos prazos no início do procedimento.

De um modo geral, os procedimentos de partilha de trabalho contarão com um período de avaliação de 60 dias, ou de 90 dias no caso das alterações enumeradas na parte 2 do anexo V do regulamento relativo às alterações. Este período pode no entanto ser reduzido pela autoridade de referência tendo em conta a urgência do caso, em especial por questões de segurança, ou pode ser alargado a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas na parte 1 do anexo V do regulamento relativo às alterações no quadro do procedimento de partilha de trabalho.

A autoridade de referência elabora um projecto de relatório de avaliação de acordo com o prazo comunicado e transmite-o aos Estados-Membros em causa para que o comentem, bem como ao titular de uma autorização de introdução no mercado a título informativo. Os Estados-Membros em causa devem enviar os seus comentários sobre o projecto de relatório de avaliação dentro do prazo estabelecido.

Durante o período de avaliação, a autoridade de referência pode enviar para o titular de uma autorização de introdução no mercado um pedido de informações suplementares.

O procedimento será suspenso até à recepção das informações suplementares. Regra geral, aplica-se um período de suspensão de 1 mês. Para um período de suspensão superior, o titular de uma autorização de introdução no mercado deverá enviar um pedido fundamentado à autoridade de referência para receber o seu aval.

A avaliação das respostas pode prolongar-se por 30 ou 60 dias dependendo da complexidade e quantidade de informação solicitada ao titular de uma autorização de introdução no mercado.

O pedido de informações suplementares deverá ser enviado ao titular de uma autorização de introdução no mercado em conjunto com um calendário onde conste o prazo que o titular deverá respeitar para apresentar as informações solicitadas e, sempre que se justificar, a prorrogação do período de avaliação.

Após a recepção da resposta do requerente, a autoridade de referência concluirá o projecto de relatório de avaliação sobre o pedido e transmiti-lo-á aos Estados em causa e ao titular de uma autorização de introdução no mercado, a título informativo, dentro do prazo estabelecido. Os Estados-Membros em causa deverão enviar os seus comentários sobre o projecto de relatório de avaliação final dentro do prazo estabelecido.

### 3.3. Resultado da avaliação por procedimento nacional

Após a conclusão da análise das alterações sujeitas ao procedimento de partilha de trabalho, a autoridade de referência emitirá o seu parecer traduzindo o resultado final.

Em caso de decisão favorável no que se refere à aplicação do procedimento de partilha de trabalho, a autoridade de referência informará o requerente e os Estados-Membros em causa da aprovação da partilha de trabalho. Esse parecer também enumerará as alterações (por exemplo, no quadro de um agrupamento, ou em relação a um medicamento específico) eventualmente consideradas como não passíveis de aprovação.

Em caso de decisão desfavorável, a autoridade de referência informará o requerente bem como o Estado-Membro em causa do indeferimento do pedido de partilha de trabalho (incluindo os fundamentos do resultado desfavorável).

No prazo de 30 dias após a recepção do parecer, os Estados-Membros em causa aprovarão o parecer, informarão o Estado-Membro de referência e alterarão, em conformidade, as autorizações de introdução no mercado em causa.

No caso de o Estado-Membro em causa identificar, no espaço de 30 dias após a recepção do parecer, um potencial risco grave para a saúde pública ou, no que diz respeito aos medicamentos veterinários, para a saúde humana, a saúde dos animais ou para o ambiente, este Estado-Membro informará a autoridade de referência em conformidade, e esta autoridade remeterá o pedido ao grupo de coordenação para efeitos de aplicação do artigo 33.º, n.ºs 3, 4 e 5, da Directiva 2001/82/CE ou do artigo 29.º, n.ºs 3, 4 e 5, da Directiva 2001/83/CE em questões que sejam objecto de divergência.

O regulamento relativo às alterações não prevê um procedimento de consulta ao grupo de coordenação.

Após a comunicação de um parecer favorável sobre alterações que contêm modificações ao resumo das características dos medicamentos, da rotulagem ou do folheto informativo, o requerente deverá apresentar, no prazo de 7 dias, traduções dos textos informativos a todos os Estados-Membros em causa.

A alteração ou alterações menores de tipo IB aprovadas por via de um procedimento de partilha de trabalho podem ser executadas após a recepção do parecer favorável da autoridade de referência.

A alteração ou alterações maiores de tipo II (incluindo as que contêm um agrupamento de alterações menores de tipo IB) aprovadas por via de um procedimento de partilha de trabalho podem ser executadas 30 dias após a recepção do parecer favorável emitido pela autoridade de referência, a menos que o pedido tenha sido remetido para o grupo de coordenação para efeitos de aplicação do artigo 33.º, n.ºs 3, 4 e 5, da Directiva 2001/82/CE ou do artigo 29.º, n.ºs 3, 4 e 5, da Directiva 2001/83/CE em questões que sejam objecto de divergência.

As alterações relacionadas com questões de segurança devem ser executadas num prazo acordado entre o titular de uma autorização de introdução no mercado e a autoridade de referência.

### 3.4. Avaliação em regime de partilha de trabalho por procedimento centralizado

Após a recepção de um pedido de partilha de trabalho, a Agência procederá da seguinte forma:

A Agência acusará a recepção de um pedido válido de partilha de trabalho e iniciará de imediato o respectivo procedimento. O titular de uma autorização de introdução no mercado será informado dos prazos adoptados no início do procedimento.

A agência designará um relator (e nalguns casos também um co-relator) para conduzir o procedimento de avaliação.

Regra geral, os procedimentos de partilha de trabalho cumprirão um período de avaliação de 60 dias, ou de 90 dias no caso das alterações enumeradas na parte 2 do anexo V do regulamento relativo às alterações. Este período pode, no entanto, ser reduzido pela autoridade de referência tendo em conta a urgência do caso, em especial por questões de segurança, ou pode ser alargado a 90 dias, caso se trate de alterações enumeradas na parte 1 do anexo V do regulamento relativo às alterações no quadro do procedimento de partilha de trabalho.

Durante o período de avaliação, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou o Comité dos Medicamentos Veterinários poderão solicitar informações suplementares e adoptar um calendário onde conste o prazo que o titular da autorização de introdução no mercado deverá respeitar para apresentar as informações solicitadas e, se necessário, a prorrogação do período de avaliação.

O procedimento será suspenso até à recepção das informações suplementares. Regra geral, aplica-se um período de suspensão de 1 mês. No caso de um período de suspensão superior a 1 mês, o titular de uma autorização de introdução no mercado deverá enviar um pedido fundamentado à Agência com vista a obter o acordo do Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou do Comité dos Medicamentos Veterinários.

Relativamente a um segundo pedido de informações suplementares, prorroga-se, regra geral, por mais 1 mês o período de suspensão do procedimento; pode aplicar-se, caso se justifique, uma prorrogação máxima de 2 meses.

A avaliação das respostas por parte do Comité poderá prolongar-se por 30 ou 60 dias, dependendo da complexidade e quantidade de informação veiculada pelo titular da autorização de introdução no mercado.

O pedido de informações suplementares ou segundo pedido deverá ser enviado ao titular de uma autorização de introdução no mercado em conjunto com um calendário onde conste o prazo que o titular deverá respeitar para apresentar as informações solicitadas e, sempre que se justificar, a prorrogação do período de avaliação.

Poderá ser dada uma explicação oral ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano ou ao Comité dos Medicamentos Veterinários a pedido do Comité competente ou do titular de uma autorização de introdução no mercado, sempre que assim se justifique.

### 3.5. Resultado da avaliação por procedimento centralizado

Após a conclusão da análise das alterações sujeitas ao procedimento de partilha de trabalho, a Agência emitirá o seu parecer traduzindo o resultado final do procedimento. Esse parecer também enumerará as alterações (por exemplo, no quadro de um agrupamento, ou em relação a um medicamento específico) eventualmente consideradas como não passíveis de aprovação.

Depois de adoptado o parecer do Comité sobre o procedimento de partilha de trabalho, a Agência informará o titular de uma autorização de introdução no mercado, a Comissão e os Estados-Membros em causa (se aplicável) do carácter favorável ou desfavorável do mesmo (incluindo os fundamentos do resultado desfavorável), assim como da necessidade de quaisquer modifi-

cações à decisão que concede a autorização de introdução no mercado da UE.

O procedimento de revisão estabelecido nos artigos 9.º, n.º 2, e 34.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 também se aplica aos pareceres aprovados no âmbito de procedimentos de partilha de trabalho.

Após a recepção do parecer final e sempre que necessário, a Comissão deve alterar as autorizações da UE no prazo de 30 dias, e os Estados-Membros em causa (se aplicável) devem aprovar o parecer final, informar a Agência em conformidade e, sempre que necessário, alterar as autorizações nacionais de introdução no mercado no prazo de 30 dias, 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.

No caso de um pedido de partilha de trabalho para alteração dos termos de várias autorizações de introdução no mercado pertencentes ao mesmo titular, a decisão da Comissão aplicar-se-á apenas aos medicamentos autorizados por procedimento centralizado. No caso de a alteração dizer respeito a mais do que um medicamento autorizado por procedimento centralizado, a actualização das autorizações de introdução no mercado será objecto de uma decisão por cada medicamento autorizado por procedimento centralizado.

As alterações menores de tipo IB aprovadas por via de um procedimento de partilha de trabalho podem ser executadas após a recepção do parecer favorável.

A alteração ou alterações maiores de tipo II (incluindo as que contêm um agrupamento de alterações menores de tipo IB) aprovadas por via de um procedimento de partilha de trabalho podem ser executadas 30 dias após a recepção do parecer favorável da Agência, 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.

As alterações relacionadas com questões de segurança têm de ser executados num prazo acordado entre o titular de uma autorização de introdução no mercado e a Comissão.