

Deliberação do Conselho de Administração do INFARMED n.º 397/99, de 7 de Junho

(DR, 2.ª Série, n.º 156, de 7 de Julho de 1999)

A Portaria n.º 161/96, de 16 de Maio, incumbe o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) de emitir instruções e orientações quanto às directrizes em vigor em matéria de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, bem como emitir as normas necessárias à adequada instrução dos processos de pedidos de autorização de introdução no mercado dos medicamentos, incluindo as respectivas alterações e renovações.

Este procedimento permite, de forma simples e expedita, assegurar a adaptação e actualização das normas ao progresso técnico e regulamentar da União Europeia.

Assim, já desde 1996, tem vindo o INFARMED a publicar as suas Instruções aos Requerentes, elaboradas com base na publicação da Comissão Europeia *Instruções aos Requerentes*, que constitui o vol. II da colectânea *As Normas Que Regem os Medicamentos na União Europeia*, as quais, tal como este documento, constituem indicações de carácter informativo fundamentais à adequada e correcta aplicação da legislação e da regulamentação em vigor.

A publicação de um documento nacional deste género insere-se na preocupação deste Instituto de adequar os procedimentos à realidade nacional, tornado-os deste modo mais acessíveis e transparentes, possibilitando às empresas nacionais uma gestão mais racional dos seus recursos e facilitando a articulação dos utentes com o INFARMED.

Contudo, dado o rápido desenvolvimento legislativo na área dos produtos farmacêuticos, torna-se imperioso proceder à actualização de tais instruções com relativa regularidade, o que continuará a ser feito, em coerência com o processo em curso no âmbito do Grupo de Trabalho Instruções aos Requerentes do Comité Farmacêutico da Comissão Europeia.

A versão que agora se publica foi objecto de ampla auscultação dos interessados, através da audição e da colaboração recebida, nomeadamente da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) e da Associação dos Profissionais de Registos e Regulamentação Farmacêutica (APREFAR), bem como de empresas e individualidades que formulam sugestões ao INFARMED.

Nestes termos, e ao abrigo do n.º 4.º da Portaria n.º 161/96, de 16 de Maio, o conselho de administração delibera aprovar as Instruções aos Requerentes de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos de Uso Humano, documento MED/001/04/99, que se encontram em anexo.

O citado documento entra em vigor no dia 1 de Julho de 1999 e, para além da sua publicação no *Diário da República*, será disponibilizado aos interessados pelo Gabinete de Relações Públicas do INFARMED e através do *site* do INFARMED na Internet, no endereço <http://www.infarmed.pt>.

7 de Junho de 1999. — Pelo Conselho de Administração: *J. A. Aranda da Silva*, presidente — *Rui Santos Ivo*, vogal.

Instruções aos Requerentes de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos de Uso Humano

(aprovadas pela Deliberação do Conselho de Administração do INFARMED n.º 13/CA/99, de 7 de Junho de 1999)

Normas a observar pelos requerentes de autorização de introdução no mercado

A) Legislação aplicável:

Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com as alterações introduzidas pelos Decretos-Leis n.ºs 249/93, de 9 de Julho, 272/95, de 23 de Outubro, e 291/98, de 17 de Setembro;

Decreto-Lei n.º 101/94, de 19 de Abril;
Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto;
Portaria n.º 42/92, de 23 de Janeiro;
Portaria n.º 321/92, de 8 de Abril;
Portaria n.º 78/96, de 11 de Março;
Portaria n.º 161/96, de 16 de Maio;
Portaria n.º 854/97, de 6 de Setembro;
Portaria n.º 190/98, de 21 de Março;
Demais legislação aplicável.

B) Requerimento.

Os requerentes de autorização de introdução no mercado (AIM) devem formular os pedidos nos termos da legislação indicada, mediante requerimento dirigido ao Ministro da Saúde, apresentado em papel timbrado do requerente e de acordo com o disposto no artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, acompanhado da documentação referida no ponto C).

C) Conteúdo do pedido de AIM.

1 – Os *dossiers* relativos aos pedidos de AIM devem obedecer ao disposto na legislação em vigor e às normas orientadoras comunitárias aplicáveis e conter quatro partes, a saber: partes I, II, III e IV (anexo I).

2 – As informações administrativas (parte I-A da parte I) deverão ser elaboradas no formato constante do anexo II. Deve ser apresentado um formulário individualizado por cada forma farmacêutica e dosagem (a documentação científica poderá ser comum desde que tal esteja expressamente referido no requerimento).

3 – A acompanhar os *dossiers* deve ser enviada, em duplicado, uma ficha devidamente preenchida, a fornecer pelo INFARMED e disponível em <http://www.infarmed.pt>.

D) Exemplares do dossier a entregar.

1- O requerente deve entregar no INFARMED:

- a) Um exemplar completo, devidamente paginado, com índice geral que integre os índices das partes I, II, III e IV;
- b) Dois exemplares, em dossier individualizados da parte I completa, incluindo cópia do requerimento;
- c) Um exemplar com as partes I-A e I-B, incluindo cópia do requerimento;
- d) *Diskette* (partes I-A e I-B), programa de processamento Winword 6.0 ou compatível, de acordo com *template* predefinido e disponível no INFARMED (*)
- e) Poderá, se necessário, e aquando da concessão de AIM ser solicitado ao requerente a entrega das partes I-A e I-B tal como foram aprovadas, em *diskette*, programa de processamento Winword 6.0 ou compatível, de acordo com *template* predefinido e disponível no INFARMED (*).

2 – A documentação deve ser incluída em *dossiers* rígidos, plastificados, formato 28 cm × 31 cm, e rotulados na lombada com os seguintes itens:

- a) Nome de fantasia (se for o caso);
- b) Substância(s) activa(s);
- c) Dosagem;
- d) Forma farmacêutica (conforme Standard Terms: Pharmaceutical Dosage: Routes of Administration: Containers: ISSN 1013-5294: CE, 1998, ou versão em vigor);
- e) Requerente.

A documentação solicitada no n.º 1, alínea c), deve ainda incluir na rotulagem da lombada a menção «Gestão de processo».

3 – Os requerentes de pedidos de AIM no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo devem ainda observar os requisitos previstos na legislação comunitária em vigor e a legislação nacional aplicável (Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro), a saber:

- a) Cópia autenticada do certificado de AIM do Estado membro de referência (EMR) acompanhada de tradução em língua portuguesa;
- b) Declaração de identidade do *dossier* e do resumo das características do medicamento (RCM) com o aprovado no EMR e do *dossier* com os restantes Estados membros envolvidos, a incluir no requerimento;
- c) O RCM aprovado para o medicamento «inicial» (aquele que obteve a primeira AIM), no EMR e em Portugal, no caso de «extensões de linha».

O relatório de avaliação do EMR é enviado pelo EMR directamente para o INFARMED.

E) Línguas admitidas no *dossier* de AIM.

As línguas admitidas devem obedecer às seguintes regras:

- Parte I completa em — português;
- Parte II — português, inglês ou francês;

Parte III — português, inglês ou francês;
Parte IV — português, inglês ou francês;

F) As respostas a pedidos de elementos devem ser submetidas do seguinte modo, em *dossiers* separados:

Resposta a questões farmacêuticas e alterações à parte I, se a isso der lugar;

Resposta a questões farmacotoxicológicas e alterações à parte I, se a isso der lugar;

Respostas a questões clínicas e alterações à parte I, se a isso der lugar.

1 – Na carta que acompanha as respostas deverá constar:

Assunto: nome de medicamento e número de processo;

Referência à data e ao número de ofício do pedido de elementos;

Nome do técnico responsável e sala (esta indicação consta do rodapé do ofício de pedido de elementos).

2 – À carta referida no n.º 1 deve ser anexa cópia do ofício do INFARMED a que reporta.

3 – Apenas a documentação referente às partes I-A e I-B, caso solicitada, deve ser enviada em duplicado, em *dossiers* separados.

G) Entrega e validação dos pedidos de AIM.

1 – Os pedidos de AIM, elaborados de acordo com o definido nos pontos B), C) e D), serão entregues ao INFARMED, mediante marcação a efectuar na Divisão de Medicamentos.

2 – Processo nacional — no prazo de 10 dias úteis após a sua recepção o INFARMED notificará o requerente sobre a validade do pedido de AIM. Após a validação do pedido iniciar-se-á a contagem dos prazos previstos.

3 – Processo de reconhecimento mútuo — de acordo com «A validação automática de novos processos pelo procedimento de reconhecimento mútuo» («Procedure for automatic validation of MR procedures for new applications» — <http://heads.medagencies.org/mrfg/sops/variations.htm>).

4 – Processo comunitário centralizado — imediatamente após a decisão da Comissão Europeia, o titular da AIM deverá:

Solicitar o número de código nacional de acordo com o artigo 46.º do Decreto-Lei n.º 72/91, alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro;

Enviar uma ficha devidamente preenchida, a fornecer pelo INFARMED e disponível em <http://www.infarmed.pt>;

Apresentar projecto da *blue box* com as menções aplicáveis a Portugal («Guideline on the packaging information information of medicinal products for human use authorised by the community» — <http://dg3.eudra.org/dgiii3/docs/package.pdf>).

H) Alterações aos termos da AIM.

1 — Os pedidos de alteração à AIM deverão ser entregues em pastas individualizadas, acompanhados da documentação previstas nas portarias n.ºs 78/96, de

11 de Março, e 190/98, de 21 de Março, ou no Regulamento (CE) n.º 541/95, de 10 de Março, da Comissão (reconhecimento mútuo), e Regulamento (CE) n.º 1146/98, de 2 de Junho, e demais legislação a publicar brevemente (v. anexo III).

2 — Os pedidos referidos no número anterior devem ainda observar as disposições do capítulo 5 do vol. 2A do *Notice to Applicants*, edição de 1998.

3 — Pedidos de alteração a uma AIM nacional — no prazo de 10 dias úteis após a sua recepção o INFARMED notificará o requerente sobre validade do pedido. Após a validação do pedido iniciar-se-á a contagem dos prazos previstos na legislação.

4 — Pedidos de alteração a uma AIM obtida por reconhecimento mútuo — de acordo com «A validação automática e alterações pelo procedimento de reconhecimento mútuo» («Procedure for automatic validation of MR procedures for variations» — <http://heads.medagencies.org/mrfg/sops/validation.htm>).

I) Pedidos de renovação de AIM.

1 — Os pedidos de renovação de AIM devem ser entregues até três meses antes do termo da validade da respectiva AIM.

2 — Não é necessária a marcação prévia, devendo ser remetidas ou entregues directamente na Secção de expediente do INFARMED.

3 — O requerente deve entregar:

- a) *Dossier* rotulado conforme definido no ponto D), n.º 2, e com menção «Renovação», contendo as partes I-A e I-B, requerimento, cópia do certificado de AIM inicial e uma relação sob forma tabelada, de todas as alterações aprovadas ou submetidas durante o quinquénio de validade da AIM;
- b) Partes I-A e I-B em *diskette*, programa de processamento Winword 6.0 ou compatível, conforme definido no ponto D), n.º 1, alínea d);
- c) *Dossier* contendo todos os elementos referidos na alínea a) e ainda todos os dados relevantes de farmacovigilância, nomeadamente relatório periódico de segurança quinquenal, elaborado de acordo com a legislação comunitária em vigor sobre farmacovigilância.

4 — Saliencia-se que os pedidos de renovação de AIM não devem conter quaisquer alterações aos termos da AIM. Sempre que no momento da renovação o requerente pretenda alterar os termos da AIM, deve apresentar um pedido separado de alteração aos termos da AIM com o respectivo requerimento, comprovativo do pagamento de taxa e documentação de suporte, de acordo com as instruções referidas no ponto H) e no anexo III.

J) Pagamento de taxas.

1 — O pagamento das taxas devidas pelos requerentes será efectuado no ato da submissão dos respectivos pedidos ou apresentando comprovativo do pagamento já realizado.

2 — Qualquer requerimento deve ser acompanhado de documento específico de pagamento, validado pela entidade bancária ou pela tesouraria do INFARMED, que comprove o pagamento dos serviços solicitados.

3 — No acto de validação dos requerimentos será verificada a conformidade das taxas cobradas. Incorreções nas referidas taxas podem levar à não aceitação do requerimento até regularização da situação.

K) Informações e esclarecimentos.

1 — Recomenda-se a consulta do documento *Notice to Applicants*, publicado pela DGIII/E/3 da Comissão Europeia (<http://dg3.eudra.org/eudralex/vol-2/home.htm>) e actualizado regularmente. Para quaisquer informações e esclarecimentos sobre as presentes normas ou questões relacionadas com pedidos de AIM, deve ser contactada a Divisão de Medicamentos da Direcção de Serviços de Medicamentos e Produtos Sanitários do INFARMED, através dos seguintes telefones, telefaxes e e-mail:

Telefone geral: (01) 7987101;
Atendimento – relações públicas: (01) 7987101;
Fax geral: (01) 7987316;
e-mail: infarmed@infarmed.pt;
<http://www.infarmed.pt>.

2 — Toda a informação constante deste documento está disponível em *diskette*, que poderá ser adquirida na tesouraria do INFARMED e em <http://www.infarmed.pt>.

L) Entrada em vigor

As presentes instruções, nos termos do n.º 2.º da Portaria n.º 161/96, de 16 de Maio, entram em vigor em 1 de Julho de 1999.

(*) Tesouraria e <http://www.infarmed.pt>.

ANEXO I

Parte I

I-A — Resumo do processo — Informações administrativas, taxas, enquadramento, com índices das partes I, II, III e IV, etc., nos termos em vigor na União Europeia (formato CE) (*) (v. anexo II).

I-B-1 — Resumo das características do medicamento (conforme apêndice).

I-B-2 — Projectos de embalagem, de rotulagem e de folheto informativo [de acordo com o Decreto-Lei n.º 101/94 e com as normas orientadoras III/5219/97 (excipientes no rótulo e folheto informativo), III/5215/97 (informações na embalagem) e CPMP/QWP/609/96, de 28 de Janeiro de 1998 (precauções particulares de conservação)]. Deve incluir um projecto simples de embalagem desdobrado, em tamanho real e se possível a cores.

I-B-3 — Cópias de resumos das características do medicamento já aprovada por outros Estados membros da Comissão Europeia (línguas autorizadas – português, francês ou inglês). No caso dos processos de reconhecimento mútuo, apenas o RCM do EMR terá de ser traduzido para português, podendo os restantes ser apresentados em qualquer outra língua da Comunidade.

I-C — Relatórios dos peritos (nos termos do documento *Notice to Applicants*, vol. 2B, CE, Janeiro de 1998).

- 1 — Documentação química e farmacêutica.
- 2 — Documentação toxicológica e farmacológica.
- 3 — Documentação clínica.

Apresentação de cópia da versão original do relatório assinalada e do *curriculum vitae* do perito, acompanhada das respectivas traduções em português. No caso dos medicamentos genéricos (artigo 19.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro) e de acordo com o disposto na alínea b) do artigo 20.º do Decreto Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, o requerente está dispensado da apresentação dos relatórios dos peritos sobre os ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos.

(*) As informações administrativas aqui referidas constam do vol. II da publicação da Comissão Europeia denominada *Instruções aos Requerentes* que é actualizada regularmente.

Parte II

Documentação química e farmacêutica

(em conformidade com o anexo à Portaria n.º 321/92, de 8 de Abril, e nos termos do documento *Notice to applicants*, vol. 2B, CE, Janeiro de 1998)

A — Composição.

- 1 — Composição do medicamento.
- 2 — Breve descrição da embalagem primária.
- 3 — Formulações usadas nos ensaios clínicos (se for o caso).
- 4 — Desenvolvimento galénico.

B — Modo de preparação.

- 1 — Fórmula de fabrico.
- 2 — Processo de fabrico.
- 3 — Validação do processo de fabrico.

C — Controlo das matérias-primas.

- 1 — Substância activa, incluindo indicação do fabricante e boletim analítico (cópia validada pelo responsável pelo controlo de qualidade do fabricante).
- 2 — Excipientes, incluindo boletim analítico (cópia validada pelo responsável técnico pelo controlo de qualidade do fabricante se não estiver inscrito em farmacopeia europeia ou na de um Estado membro da UE).
- 3 — Material de embalagem primária.

D — Controlo efectuado nas fases intermédias do processo de fabrico.

E — Controlo do produto acabado.

1 — Especificações e ensaios de rotina, incluindo boletim analítico (cópia validada pelo responsável técnico pelo controlo de qualidade do fabricante).

2 — Dados científicos (incluindo validações)

F — Ensaio de estabilidade.

1 — Estabilidade da substância activa.

2 — Estabilidade do produto acabado.

G — Biodisponibilidade/bioequivalência.

H — Dados relacionados com a avaliação do risco ambiental para os produtos contendo organismos geneticamente modificados.

Q — Outras informações.

Parte III

Documentação toxicológica e farmacológica

(em conformidade com o anexo à Portaria n.º 321/92, de 8 de Abril, e nos termos do documento *Notice to Applicants*, Vol. 2B, CE, Janeiro de 1998)

A — Toxicidade.

B — Avaliação da função reprodutora.

C — Toxicidade embrionária, fetal e perinatal.

D — Potencial mutagénico.

E — Potencial carcinogénico.

F — Farmacodinamia.

G — Farmacocinética.

H — Tolerância local (quando aplicável)

Q — Outras informações.

R — Estudo do impacto ambiental.

(No caso dos processos bibliográficos é obrigatória a referência pormenorizada à literatura científica publicada a qual deve ter em conta o avanço da técnica e o progresso da ciência. Toda a documentação terá de ser organizada de acordo com todos os pontos acima referidos).

Parte IV

Documentação clínica

(em conformidade com o anexo à Portaria n.º 321/92, de 8 de Abril, e nos termos do documento *Notice to Applicants*, Vol. 2B, CE, Janeiro de 1998)

A — Farmacologia clínica.

1 — Farmacodinamia.

2 — Farmacocinética.

B — Experiência clínica.

1 — Ensaios clínicos.

2 — Experiência pós-comercialização.

3 — Experiência publicada e não publicada.

Q — Outras informações (incluindo outros dados de biodisponibilidade e bioequivalência).

(No caso dos processos bibliográficos é a referência pormenorizada à literatura científica publicada, a qual deve ter em conta o avanço da técnica e o progresso da ciência. Toda a documentação terá de ser organizada de acordo com todos os pontos acima referidos.)

APÊNDICE

Conteúdo das características do medicamento (RCM) (*)

1 — Denominação do medicamento.

(Denominação do medicamento, dosagem e forma farmacêutica.)

2 — Composição qualitativa e quantitativa.

3 — Forma farmacêutica.

4 — Informações clínicas.

4.1 — Indicações terapêuticas.

«Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.»

4.2 — Posologia e modo de administração.

4.3 — Contra-indicações.

«Hipersensibilidade à substância(s) activa(s) ou a qualquer dos excipientes.»

4.4 — Advertências e precauções especiais de utilização.

4.5 — Interações medicamentosas e outras.

4.6 — Gravidez e aleitamento.

4.7 — Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

«Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.»

«Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.»

«Não aplicável.»

4.8 — Efeitos indesejáveis.

4.9 — Sobredosagem.

«Não foram observados casos de sobredosagem.»

(*) O conteúdo do resumo das características do medicamento (RCM) deve incluir as informações constantes do anexo II da Portaria n.º 161/96, de 16 de Maio; no entanto admite-se igualmente a apresentação do RCM segundo o modelo adoptado para os processos centralizados (<http://www.eudra.org/humadocs/templates/QRDPLT3/01spc3—1pt.doc>)

5 — Propriedades farmacológicas.

5.1 — Propriedades farmacodinâmicas.

Grupo farmacoterapêutico: (grupo), código ATC: (código).

5.2 — Propriedades farmacocinéticas.

5.3 — Dados de segurança pré-clínica.

6 — Informações farmacêuticas.

6.1 — Lista dos excipientes.

6.2 — Incompatibilidades.

«Não aplicável»

«Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.»

«Este medicamento não deve ser misturado com outros, excepto os mencionados no n.º 6.6.»

6.3 — Prazo de validade.

«6 meses» «...» «1 ano» «18 meses» «2 anos» «30 meses» «3 anos».

6.4 — Precauções especiais de conservação.

«Não guardar acima de ‘25° C’ ‘30° C’.»

«Guardar a 2° C 8°C.»

«Guardar no congelador»

«Não refrigerar» «ou» «congelar».

«Guardar ‘na embalagem’ ‘recipiente’ de origem.»

«Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.»

«Manter o recipiente bem fechado.»

«Não são necessárias precauções especiais de conservação.»

6.5 — Natureza e conteúdo do recipiente.

6.6 — Instruções de utilização e manipulação «e eliminação».

«Não existem requisitos especiais.»

«Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências.»

7 — Titular da autorização de introdução no mercado.

(Nome e morada)

8 — Número(s) de autorização de introdução no mercado.

9 — Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado.

10 — Data da revisão do texto.

ANEXO II

Pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento num Estado membro da União Europeia

(Directivas n.ºs 65/65/CEE, 75/31/CEE, alteradas; Decreto-Lei 72/91, alterado)

Parte I-A — Informações administrativas

Taxas, declaração e assinatura

Para os devidos efeitos se declara que toda a documentação relevante para a avaliação do benefício/risco deste medicamento é apresentada no *dossier* de registo das partes, II, III e IV.

Declara-se, ainda, que a(s) taxa(s) devida(s) foi(foram) paga(s) nos termos da legislação aplicável e de acordo com os procedimentos em vigor no INFARMED (junta-se prova de pagamento).

(Data)

(Assinatura e cargo.)

Tipo de pedido

Número nacional do processo (a preencher pelo INFARMED): ...

Número europeu do processo (para o procedimento do reconhecimento mútuo): ...

1 — Tipo de procedimento:

Novo pedido de AIM nacional.

Novo pedido comunitário, de acordo com o artigo 9.º da Directiva n.º 75/319/CEE, na redacção dada pela Directiva n.º 93/39/CEE, e com o artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, na redacção dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro (procedimento de reconhecimento mútuo):

Estado membro que concedeu a AIM inicial (Estado membro de referência): ...

Data de AIM: ...

Estados membros da CE/EEE envolvidos no procedimento de reconhecimento mútuo: ...

Estados membros da CE/EEE em que se encontram pendentes outros pedidos nacionais: ...

Estados não pertencentes à CE/EEE em que se encontram pendentes outros pedidos nacionais: ...

Caso existam diferenças entre o pedido nacional pendente e o procedimento de reconhecimento mútuo, indicar quais:

- Indicações.
- Parte II.
- Parte III.
- Parte IV.

- Pedido relativo a um pedido de AIM anterior (número de processo anterior: ...).
- Renovação de uma AIM concedida nos termos do artigo 3.º da directiva n.º 65/65/CEE, na redacção dada pela Directiva n.º 93/39/CEE, e do artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, na redacção dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro (número de processo: ...)

2 — Tipo de processo:

- Pedido de AIM completo.
- Pedido de AIM de acordo com a alínea a) do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro (consentimento informado) (anexar carta de consentimento do titular da AIM do medicamento original com assinatura reconhecida notarialmente):

Relativamente ao medicamento original:

Nome do medicamento: ...
Número do processo: ...
Nome do titular da AIM: ...

- Pedido da AIM de acordo com a alínea b) do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro (bibliográficos; devem ser apresentadas as partes III e IV).
- Pedido de AIM de acordo com a alínea c) do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro

Relativamente ao medicamento de referência:

Nome do medicamento de referência: ...
Nome do titular de AIM: ...
Data da AIM: ...
Número de registo: ...

Declaração do requerente em como o medicamento é igual, em composição qualitativa e quantitativa da composição da substância activa, ao medicamento de referência comercializado em Portugal;

Comprovativo em como o medicamento essencialmente similar foi autorizado num Estado membro da UE há pelo menos seis anos, de acordo com a legislação comunitária em vigor e já comercializado em Portugal, ou há pelo menos 10 anos, quando se trate de medicamentos de alta tecnologia/biotecnologia.

- Alterações de valor equivalente a uma nova AIM [de acordo com o anexo II da Portaria n.º 78/96, de 11 de Março, Regulamento (CE) n.º 541/95, de 10 de Março («extensões de linha»), e Regulamento (CE) n.º 1146/98, da Comissão, de 2 de Junho, e demais legislação a publicar brevemente]:

Nome do medicamento: ...
Nome do titular de AIM: ...
Data da primeira AIM: ...
Número do processo: ...
Número de registo: ...

3 — Este pedido refere-se a:

- 3.1 — Um medicamento contendo uma substância activa nova.
- 3.2 — Um medicamento «essencialmente similar».
- 3.3 — Uma substância activa já aprovada, sempre que não se trate de um medicamento essencialmente similar.
- 3.4 — Um medicamento contendo um excipiente não previamente autorizado num medicamento.
- 3.5 — Um medicamento contendo uma nova associação de substâncias activas conhecidas.
- 3.6 — Alteração da(s) substância(s) activa(s):
 - Introdução de uma ou mais substâncias activas, incluindo componentes antigénicos de vacinas sem prejuízo dos artigos 7-A e 7-B [Regulamento (CE) n.º 1146/98, da Comissão, de 2 de Junho, no que respeita à vacina da gripe].
 - Supressão de uma ou mais substâncias activas, incluindo componentes antigénicos de vacinas.
 - Alteração quantitativa das substâncias activas.
 - Substituição da ou das substâncias activas por um sal ou éster diferente (complexo/derivado) (com a mesma parte activa terapêutica).
 - Substituição por um outro isómero ou por uma mistura de isómeros diferentes, ou uma mistura por um único isómero (por exemplo, de uma mistura racémica por um único enantiómero).
 - Substituição de uma substância biológica ou de um produto biotecnológico por outro com estrutura molecular diferente; alteração do vector utilizado para produzir o antígeno/material de origem, incluindo um banco de células de referência de origem diferente.
 - Novo ligando ou mecanismo de acoplamento de produtos radiofarmacêuticos.
- 3.7 — Alterações das indicações terapêuticas (1):
 - Nova indicação para uma área terapêutica diferente, nos domínios do tratamento, diagnóstico ou profilaxia.
 - Alteração da indicação para uma área terapêutica diferente, nos domínios do tratamento diagnóstico ou profilaxia.
- 3.8 — Alterações da dosagem, forma farmacêutica e de via de administração (2):
 - Alteração da biodisponibilidade.
 - Alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação.
 - Introdução de uma nova dose.
 - Alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica.

- Introdução de uma nova via de administração.

Caracterização do pedido

1 — Nome proposto para o medicamento na Comunidade Europeia/Estado membro e de acordo com o artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

Se propõem diferentes nomes em diferentes Estados membros, no âmbito de um procedimento de reconhecimento mútuo, estes devem ser indicados:

País: ...

Nome:...

1.1 — Nome da(s) substância(s) activa(s) (*DCI, Ph. Eur., F. P. VI*, outras farmacopeias, nomes comuns e descrição química).

1.2 — Classificação farmacoterapêutica [utilizar a Classificação Farmacoterapêutica dos Medicamentos (despacho n.º 6914/98, de 24 de Março, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 97, de 27 de Abril de 1998) e a classificação ATC].

2 — Forma farmacêutica e dosagem (conforme Standard Termes: Pharmaceutical Dosage: Routes of Administration: Containers: ISSN 1013-5294: CE, 1998).

2.1 — Via de administração (conforme Standard Termes: Pharmaceutical Dosage: Routes of Administration: Containers: ISSN 1013-5294: CE, 1998).

2.2 — Natureza do material de acondicionamento primário, fecho e dispositivos de administração (conforme Standard Termes: Pharmaceutical Dosage: Routes of Administration: Containers: ISSN 1013-5294: CE, 1998).

2.2.1 — Apresentação.

2.2.2 — Prazo de validade.

2.2.3 — Prazo de validade após a abertura inicial do recipiente (se for o caso) ⁽³⁾.

2.2.4 — Prazo de validade após reconstituição (se for o caso) ⁽³⁾.

2.2.5 — Condições de armazenamento/conservação ⁽⁴⁾.

2.3 — Classificação quanto à dispensa ao público proposta pelo requerente (de acordo com o Decreto-Lei n.º 209/94, de 6 de Agosto):

- Receita médica renovável.
 Receita médica não renovável.
 Receita médica especial.
 Receita médica restrita.

«Receita médica restrita a meios especializados» (a incluir na rotulagem, seguido de um pictograma de cor e dimensão a definir e composto pela letra «H»);

«Receita médica restrita a diagnóstico/vigilância especializados» [a incluir na rotulagem, seguido de um pictograma de cor (diferente da anterior) e dimensão a definir e composto pela letra «D»].

3 — Nome e morada do requerente (= futuro titular do AIM do medicamento/futuro responsável pela colocação no mercado do medicamento):

Nome: ...

Morada: ...
País: ...
Telefone: ...
Telefax: ...

3.1 — Responsável pela informação técnica do *dossier*:

Nome: ...
Morada: ...
País: ...
Telefone: ...
Telefax: ...

3.2 — Representante autorizado do requerente para contacto durante a avaliação do processo:

Nome: ...
Morada: ...
País: ...
Telefone: ...
Telefax: ...

Caso se trate de um processo nacional, juntar documento legalmente válido que comprove essa qualidade.

3.3 — Morada para contacto após ter sido obtida a autorização se diferente da do n.º 3.2:

Nome: ...
Morada: ...
País: ...
Telefone: ...
Telefax: ...

3.4 — Fabricante(s) do produto acabado e local(is) de fabrico [incluindo uma descrição das fases executadas e o contacto do(s) director(es) técnico(s)]:

Nome: ...
Morada: ...
País: ...
Telefone: ...
Telefax: ...

O(s) fabricante(s) indicado(s) deve(m) ser o(s) mesmo(s) referido(s) na parte II-B.

3.5 — Responsável pela libertação dos lotes no EEE:

Nome: ...
Morada: ...
País: ...

Telefone: ...

Telefax: ...

3.5.1 — Local onde é feita a libertação dos lotes:

Nome: ...

Morada: ...

País: ...

Telefone: ...

Telefax: ...

Caso se trate de um processo nacional, juntar certificado de BPF ou BPL (BPL, nos termos do estabelecido no n.º 1.º da Portaria n.º 1170/90, de 24 de Março, publicada no *Diário da República*, 1.ª série, n.º 246, de 24 de Outubro de 1990, quando as entidades envolvidas realizam estudos analíticos sobre produtos cosméticos e medicamentos e possuam certificado de conformidade BPL para o domínio dos ensaios físico-químicos). Consultar também <http://www.infarmed.pt> (controlo de qualidade).

3.6 — Fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s):

Nome: ...

Morada: ...

País: ...

Telefone: ...

Telefax: ...

Referência do *drug master file*, se aplicável: ...

Data de entrega: ...

3.7 — Empresas contratadas para ensaios de biodisponibilidade e bioequivaência ou para validação de produtos derivados do sangue:

Para cada companhia contactada indicar:

Nome: ...

Morada: ...

País: ...

Telefone: ...

Telefax: ...

Funções desempenhadas de acordo com o contrato: ...

4 — Composição qualitativa e quantitativa relativa à(s) substância(s) activa(s) e excipiente(s):

Indicar a quantidade em que é expressa a composição (p. ex., por cápsula, por mililitro);

Indicar a(s) substância(s) activa(s) separadamente dos constituintes excipientes.

| Denominação | Quantidade | Unidade | Padrão de referência |
|-------------------------|------------|---------|----------------------|
| Substância(s) activa(s) | | | |
| Excipiente(s) | | | |

Sobrecarga (não devem ser incluídos na coluna de formulação, mas sim nesta secção)

| | |
|-------------------------|--|
| Substância(s) activa(s) | |
| Excipiente(s) | |

5 — Pedidos de AIM deste medicamento no EEE (i.e., da mesma empresa ou de empresa relacionada, ou seja, filial, associada ou empresa-mãe da mesma sociedade/*holding* ou titular da autorização, contendo as mesmas substâncias activas para uma indicação comparável).

A partir de 1 de Janeiro de 1998 é obrigatório o preenchimento deste ponto:

Autorizados:

País: ...
 Data de autorização: ...
 Número de autorização: ...
 Marca: ...

Pendentes: ...

País: ...
 Data de submissão: ...
 Número de processo: ...

Indeferidos:

País: ...
 Data de indeferimento: ...
 Número de processo: ...

Retirados pelo requerente (antes da autorização):

País: ...
 Data de retirada do mercado: ...
 Número de processo: ...
 Marca: ...

Razão da retirada: ...

Retirados do mercado (pelo requerente depois da autorização):

País: ...

Data de retirada do mercado: ...

Número de processo: ...

Marca: ...

Razão da retirada: ...

Suspensos/revogados/retirados (pela autoridade competente):

País: ...

Data de retirada do mercado: ...

Número de processo: ...

Marca: ...

Razão da retirada: ...

6 — No que respeita a novas substâncias activas, pedidos de AIM fora do EEE (i. e., da mesma empresa ou de empresa relacionada, ou seja filial, associada ou empresa-mãe da mesma sociedade/*holding* ou titular da autorização, contendo as mesmas substâncias activas para uma indicação comparável).

Autorizados:

País: ...

Data de autorização: ...

Número de autorização: ...

Marca: ...

Pendentes: ...

País: ...

Data de submissão: ...

Número de processo: ...

Indeferidos:

País: ...

Data de indeferimento: ...

Número de processo: ...

Retirados pelo requerente (antes da autorização):

País: ...

Data de retirada do mercado: ...

Número de processo: ...

Marca: ...

Razão da retirada: ...

Retirados do mercado (pelo requerente depois da autorização):

País: ...
Data de retirada do mercado: ...
Número de processo: ...
Marca: ...
Razão da retirada: ...

Suspensos/revogados/retirados (pela autoridade competente):

País: ...
Data de retirada do mercado: ...
Número de processo: ...
Marca: ...
Razão da retirada: ...

7 — Documentos anexos.

7.1 — Autorização de fabricante, originais ou cópias autenticadas (línguas autorizadas: inglês/francês/português; no caso de se tratar de uma outra língua, estes documentos devem ser acompanhados de tradução oficial) requeridas conforme o artigo 16.º da Directiva n.º 75/319/CEE (ou equivalente fora do EEE).

7.2 — Justificação para a utilização de mais de uma marca registada nos Estados membros (se aplicável).

7.3 — Documentos solicitados nos n.ºs 3.2 e 3.5.1 (se aplicável).

Instruções de preenchimento do n.º 4 do modelo do pedido

1 — Indicar o(s) componente(s) das substâncias, tal como incluídos na formulação (p. ex., como sal ou hidrato) e com o equivalente como substância activa.

2 — As especificações devem sempre referir-se à última monografia oficial publicada. No caso de um componente não constar da monografia oficial, indicar o padrão da empresa. Devem utilizar-se as abreviaturas oficiais das farmacopeias.

3 — Indicação das quantidades da substância activa:

a) A quantidade de substância activa deve ser expressa numa das seguintes formas:

Por forma farmacêutica unitária (p. ex., comprimidos, cápsulas supositórios);
Por unidade de volume, se apropriado para a forma farmacêutica (p. ex., preparações líquidas prontas);
Por unidade de peso, se apropriado para a forma farmacêutica (p. ex., preparações semi-sólidas);

b) Nos casos particulares de:

Concentrados para uso parentérico: expressar a quantidade de substância activa por mililitro;

Pós para reconstituição para administração parentérica: expressar a concentração de substância activa após reconstituição no volume recomendado. Caso sejam possíveis várias maneiras de proceder à diluição, deverá optar-se pela expressão da quantidade total de substância activa presente no recipiente. Se os solventes forem fornecidos na mesma embalagem, deverá mencionar-se o volume de extracção;

No caso de pensos impregnados, implantes e dispositivos intra-uterinos (classificados como medicamentos): expressar a quantidade de substância activa presente em cada penso ou em dose média administrada por unidade de tempo.

4 — Abreviaturas de quantidades recomendadas:

a) Quantidades expressas em massa:

g — grama; mg — miligrama; µg — micrograma; ng — nanograma;

b) Quantidades expressas em volume:

ml — mililitro; µl — microlitro; nl — nanolitro;

c) Quantidades expressas como proporção de substância, p.ex., para sais inorgânicos em soluções parentéricas de grande volume:

mol — mole; mmol — milimole; µmol — micromole;

d) Quantidades expressas como unidades:

U — unidades; kU — quilounidades; UM — Megaunidades;

e) Quantidades expressas como unidades de radiação:

Mbq — megabecquerels; Gbq — Gigabecquerels;

f) Quantidades ajustáveis:

Indicar limites superior e inferior.

5 — Não é necessário colocar zeros após o ultimo número (p. ex., 10,02 mg, em vez de 10,020 mg).

6 — Incluir os gases de enchimento utilizados nas âmpolas, etc., incluindo propelentes nos aerossóis.

7 — Deixar uma linha de intervalo entre os diferentes componentes do revestimento e invólucro das cápsulas.

8 — Onde aplicável, preencher a coluna «Quantidade» como se segue:

a) Indicar ND para substâncias não detectáveis na formulação final, p. ex., solventes;

b) Indicar os limites superior e inferior para quantidades que não sejam fixas, p. ex., substâncias usadas para ajustar o *pH*.

(¹) A área terapêutica é definida como sendo o terceiro nível da classificação ATC.

(²) No que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, endovenosa, intramuscular, subcutânea e outras.

(³) [Conforme norma CPMP/QWP/159/96, de 28 de Janeiro 1997, para o «Prazo de validade de medicamentos estéreis após a abertura inicial ou após a reconstituição» («Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution» — CPMP adopted Jan. 98).]

(⁴) [Conforme norma CPMP/QWP/609/96, de 28 de Janeiro de 1998, para o preenchimento das «Precauções particulares de conservação» («Note for guidance on declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars» — CPMP adopted Jan. 98) e norma CPMP/QWP/159/96, de 28 de Janeiro 1998, para o «Prazo de validade de medicamentos estéreis após a abertura inicial ou após a reconstituição» («Note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution» — CPMP adopted Jan. 98).]

Alterações tipo I

Informação de suporte: Volume(s) _____ páginas _____
(Assinale a alteração requerida)

| | |
|--|--|
| 1. Alteração da(s) seguinte(s) modificação(ões) da(s) autorizações de fabrico: Alteração do nome de um fabricante do medicamento <input type="checkbox"/> Alteração do(s) local(ais) de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do medicamento <input type="checkbox"/> Retirada da autorização de fabrico a um local de Fabrico <input type="checkbox"/> | 15. Alterações no fabrico do medicamento* <input type="checkbox"/> 15a. Alteração dos controlos de processo aplicados durante o fabrico do produto <input type="checkbox"/> 16. Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado* <input type="checkbox"/> 17. Alteração das especificações do medicamento* <input type="checkbox"/> 18. Alterações na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da <i>Farmacopeia</i> e não foram descritos no dossier original <input type="checkbox"/> 19. Alteração nas especificações dos excipientes do medicamento (excluindo os adjuvantes de vacinas) <input type="checkbox"/> |
| 2. Alteração da denominação do medicamento (quer da denominação de fantasia quer da denominação comum) <input type="checkbox"/> | 20. Alargamento do prazo de validade previsto aquando da AIM <input type="checkbox"/> |
| 3. Alteração do nome e/ou morada do detentor da AIM <input type="checkbox"/> | 20a. Alargamento do prazo de validade ou de reensaio da substância activa <input type="checkbox"/> |
| 4. Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável (excluindo os adjuvantes das vacinas) <input type="checkbox"/> | 21. Alteração do prazo de validade após a abertura inicial <input type="checkbox"/> |
| 5. Alteração do sistema de coloração do produto (adição, supressão ou substituição de um corante) <input type="checkbox"/> | 22. Alteração do prazo de validade após a reconstituição <input type="checkbox"/> |
| 6. Alteração do sistema de aromatização do produto (adição, supressão ou substituição de um aromatizante) <input type="checkbox"/> | 23. Alteração das condições de armazenamento <input type="checkbox"/> |
| 7. Alteração da composição quantitativa do revestimento dos comprimidos ou do invólucro das cápsulas <input type="checkbox"/> | 24. Alteração dos procedimentos analíticos da substância activa* <input type="checkbox"/> |
| 8. Alteração da composição quantitativa do material de acondicionamento primário <input type="checkbox"/> | 24a. Alteração do procedimento de ensaio de um material de base ou intermédio utilizado no fabrico da substância activa <input type="checkbox"/> |
| 9. Supressão de uma indicação <input type="checkbox"/> | 25. Alteração dos procedimentos analíticos do medicamento* <input type="checkbox"/> |
| 10. Supressão de uma via de administração <input type="checkbox"/> | 26. Alterações destinadas a cumprir o disposto nos suplementos às <i>Farmacopeias</i> ¹ <input type="checkbox"/> |
| 10a. Adição ou substituição de um dispositivo de medição para formas farmacêuticas líquidas orais e outras <input type="checkbox"/> | 27. Alteração dos procedimentos analíticos de excipientes não referidos em farmacopeias <input type="checkbox"/> |
| 11. Mudança do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s)* <input type="checkbox"/> | 28. Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário <input type="checkbox"/> |
| 11a. Mudança do nome de um fabricante da substância activa <input type="checkbox"/> | 29. Alteração do procedimento analítico do dispositivo de administração <input type="checkbox"/> |
| 11b. Mudança do fornecedor de um produto intermédio utilizado no fabrico da substância activa <input type="checkbox"/> | 30. Alteração da dimensão da embalagem de um medicamento <input type="checkbox"/> |
| 12. Alteração menor do processo de fabrico da substância activa* <input type="checkbox"/> | 31. Alteração da forma do recipiente <input type="checkbox"/> |
| 12a. Alteração da especificação relativa ao material de base ou intermédio utilizado no fabrico da substância activa <input type="checkbox"/> | 32. Alteração da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranhuras) de comprimidos ou de cápsulas incluindo a adição ou alteração de tintas utilizadas na marcação do produto <input type="checkbox"/> |
| 13. Alteração da dimensão dos lotes da substância activa* <input type="checkbox"/> | 33. Alteração das dimensões dos comprimidos, cápsulas, supositórios ou pessários sem alteração da composição quantitativa nem do seu peso médio <input type="checkbox"/> |
| 14. Alteração das especificações da substância activa <input type="checkbox"/> | 34. Alteração do processo de fabrico de um componente não proteico na sequência de um passo biotecnológico <input type="checkbox"/> |

* ver página seguinte

¹ Se a referência no dossier é à presente edição da Farmacopeia, não é necessária notificação, desde que a alteração seja feita até seis meses depois da aceitação da monografia

Alterações tipo II.*(Assinale a alteração requerida e especifique as alterações de suporte)*

| | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--|
| A. Alteração dossier parte I | <input type="checkbox"/> | Volume(s) _____ páginas _____ | Relatório Perito |
| B. Alteração dossier parte II | <input type="checkbox"/> | Volume(s) _____ páginas _____ | |
| C. Alteração dossier parte III | <input type="checkbox"/> | Volume(s) _____ páginas _____ | |
| D. Alteração dossier parte IV | <input type="checkbox"/> | Volume(s) _____ páginas _____ | |
| Natureza da alteração: | | | Actualização <input type="checkbox"/> Adenda <input type="checkbox"/> |

(*) Alterações Tipo I para as quais o procedimento Tipo II se aplica aos produtos abrangidos por:

(Assinale a aplicável)

| | |
|--|--------------------------|
| Imunológicos 89/342/EEC | <input type="checkbox"/> |
| Produtos derivados do sangue 89/381/EEC | <input type="checkbox"/> |
| Alta tecnologia 87/22/EEC (Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro e Decreto-Lei n.º 421/89, de 30 de Novembro) | <input type="checkbox"/> |

ALTERAÇÃO PRINCIPAL *(em caso de alteração consequente)*A alteração principal abrangida por este pedido de alteração tem o número/letra _____ *(1 a 34 / A a D)*Nome e titular de AIM: _____ Nome medicamento _____
N.º processo nacional / N.º europeu processo _____PEDIDOS(S) ASSOCIADOS(S) *(Especifique incluindo datas pendentes de pedidos de renovação)*

| |
|-------|
| _____ |
| _____ |

FUNDAMENTAÇÃO *(Explique breve fundamentação para as alterações a AIM propostas)**(Especifique com precisão a redacção ou especificação actual e a proposta para as alterações ao RCM e folheto informativo, sublinhe ou assinale as palavras alteradas, anexando também uma versão completa e actualizada)*

| ACTUAL | PROPOSTA |
|--------|----------|
| | |

Solicita-se a alteração à AIM de acordo com o acima proposto e certifico que as alterações não vão afectar negativamente a qualidade, eficácia ou segurança do medicamento. Declaro que a documentação alterada foi fornecida e que a informação de suporte, onde necessária, se enquadra nas especificações das alterações Tipo I, ou nas alterações Tipo II propostas. Declaro que todas as alterações foram identificadas e que não há outras alterações na documentação enviada.

Taxas pagas *(se aplicável)* Valor/Moeda _____*Especifique a categoria da taxa nacional/comunitária* _____

Signatário principal _____ Cargo (título) _____

Nome legível _____ Data _____

Segundo signatário _____ Cargo (título) _____

(onde aplicável)

Nome legível _____ Data _____

APÊNDICE

FOR MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE:

Name of MA holder: _____ Product name: _____

MA number/*European Procedure number* _____

Reference Member State: _____ Other Concerned Member States: _____

(For Official Use Only) RMS OR CMS TO COMPLETE SECTIONS AS INDICATED

Member State _____ Contact _____

- (for RMS)* A [Type I] / [Type II] *(delete as appropriate)* variation application was received _____ on _____ *(date)*. CMS to confirm receipt.
- (for CMS)* A valid application was received on _____ *(date)*
- Application invalid *(reason)* _____
- The MA holder was informed of the reason on _____ *(date)*
- A satisfactory response was received from the MA holder on _____ *(date)* and the application is valid
- (for RMS)* A valid application has been received by the RMS and all CMS.
The procedure start date is _____ *(date)*

TYPE I

- (for CMS)* There are objective grounds for non-acceptance *(reasons below)*. To reach RMS by Day 20 _____ *(date for completion by RMS)*
- (for RMS)* No amendment to the application has been received. The procedure re-start date is _____ *(date)*.
Any objections to reach RMS by new Day 20 _____ *(date)*
- (for CMS)* Amendment from applicant has been considered.
- Variation acceptable Variations not acceptable *(reasons below)*
- (for RMS)* The variation and, where applicable, the amendment have been considered.
- Variation acceptable _____ *(date)* Variations not acceptable *(reasons below)*

TYPE II

- (for RMS)* A preliminary assessment report should be available by _____ *(date, up to Day 40)*
- (for RMS)* A [preliminary] / [final] *(delete as appropriate)* assessment report is attached.
Comments to be received from CMS by _____ *(date)*
- (for CMS)* The variation and assessment report have been considered.
- Conditions below on preliminary report only
- The conclusion of the assessment report is acceptable
- The conclusion of the assessment report is not acceptable *(reasons below)*.
- (for RMS)* State whether there is unanimous agreement on the conclusions of the assessment report:
- Yes. In the case of a positive decision the date of implementation will be _____ *(date)*
- No. Arbitration procedures follow, referred to Agency on _____ *(date)*

CONDITIONS FOR ACCEPTANCE / REASONS FOR NON-ACCEPTANCE

Signed _____

Date _____

Notas para o preenchimento do formulário para alterações a uma autorização de introdução no mercado

Generalidades

1 — Cada pedido de alteração (excepto alterações consequentes) deve ser devidamente acompanhado do formulário, documentação de suporte e respectivo requerimento dirigido ao Ministério da Saúde. Este deve conter o nome do medicamento, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, tipo de alteração e sua tipificação e referência à documentação de suporte.

2 — Os pedidos simultâneos de alterações tipo I e II para o mesmo medicamento devem ser instruídos como requerimento, respectivos formulários e comprovativo de pagamento da taxa, em pastas separadas.

3 — É obrigatória a apresentação do formulário conforme o formato incluído nestas instruções (anexo III).

4 — O requerente deve ter em conta que as alterações tipo I, ao serem tipificadas, permitem uma avaliação rápida e eficaz. Neste contexto, documentação insuficiente ou um pedido mal instruído conduzirá à rejeição do mesmo. No entanto, o requerente poderá proceder a uma nova submissão.

5 — De acordo com o disposto na Directiva n.º 92/27/EEC, artigo 10.º, n.º 3, e *Notice to Applicants* (capítulo 5) (a ser contemplado por legislação a publicar brevemente), todas as modificações ao folheto informativo e rotulagem, que não tenham implicação no RCM, são consideradas alterações administrativas.

Assim, nestes casos, as firmas requerentes devem apenas submeter:

- a) Requerimento ao Ministro da Saúde solicitando a(s) modificação(ões) pretendida(s);
- b) Versões aprovadas da rotulagem e ou do folheto informativo;
- c) Versões propostas da rotulagem e ou folheto informativo com a(s) modificação(ões) pretendidas;
- d) Data prevista para a sua implementação. O requerimento poderá implementar a(s) modificação(ões) pretendida(s), caso o INFARMED não manifeste qualquer oposição no prazo de 90 dias a contar da data de entrada.

É de salientar, no entanto, que todas as modificações ao folheto informativo e ou rotulagem com implicação no RCM devem seguir o procedimento previsto para os pedidos de alteração tipo I ou tipo II, de acordo com o Regulamento da Comissão (CE) n.º 541/95, alterado pelo Regulamento da Comissão (CE) n.º 1146/98 (reconhecimento mútuo), e da Portaria n.º 78/96, de 11 de Março (AIM nacionais) (a ser alterada por nova legislação).

Objectivo do formulário do pedido

O formulário é para ser usado para alterações a AIM de medicamentos de uso humano, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março, com as alterações introduzidas pelo Regulamento (CE) n.º 1146/98, da Comissão de 2

de Junho (reconhecimento mútuo) ,e da Portaria n.º 78/96, de 11 de Março (AIM nacionais) (a ser alterada por nova legislação).

Preenchimento do formulário

Página 1

- i) Deve indicar-se se se trata de um procedimento comunitário (reconhecimento mútuo) ou nacional e o tipo de alteração (I, II, medida urgente de segurança ou vacina da gripe).
- ii) Para pedidos de reconhecimento mútuo os Estado membro de referência (RMS) deve ser identificado em conjunto com todos os Estados membros nos quais o medicamento está autorizado, i. e., os Estados membros envolvidos (CMS). As abreviaturas a ser usadas são as seguintes:

Alemanha — DE;
Áustria — AT;
Bélgica — BE;
Dinamarca — DK;
Espanha — ES;
Finlândia — FI;
França — FR;
Grécia — EL;
Holanda — NL;
Irlanda — IR;
Itália — IT;
Luxemburgo — LU;
Portugal — PT;
Reino Unido — UK;
Suécia — SE.

- iii) Devem ser incluídas informações detalhadas da AIM no que respeita ao nome do medicamento (quer nome de fantasia, quer de marca), substância activa/quantidade (continuar em página em separado, se necessário), forma farmacêutica, número de AIM. E nome e morada do titular de AIM. Deve ser incluído o nome de uma pessoa pertencente à empresa requerente para contacto, bem como o respectivo endereço (se diferente do acima descrito), telefone e número de telefax. Pode ser dado um endereço de *E-mail*.
- iv) A parte inferior da página é para uso oficial e pode ser utilizada pelos Estados membros como página de comunicação com o requerente, no que concerne à troca de informações respeitantes ao progresso do pedido de alteração. Pode também ser usado pelos Estados membros para veicular a decisão final ao requerente, quer aprovação, quer indeferimento. Deve ser indicada a informação adicional solicitada pelo requerente ou os motivos do indeferimento. Os Estados membros podem, como alternativa, comunicar com o requerente por carta.

Página 2

- i) Notificação com fundamentação (tipo I)/informação adicional (tipo II)/motivos de recusa (só para uso oficial).

Página 3

- i) As diferentes alterações tipo I estão numeradas tal como descritas na respectiva portaria e como as descritas no Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março, com as alterações introduzidas pelo Regulamento (CE) n.º 1146/98, da Comissão de 2 de Junho. A alteração pedida deve ser assinalada, bem como o número de volumes e páginas das informações de apoio.
- ii) Uma alteração só pode ser processada como alteração tipo I se a condição a ser preenchida se encontrar descrita no anexo I da portaria e no Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março, com as alterações introduzidas pelo Regulamento (CE) n.º 1146/98, da Comissão de 2 de Junho. Devem ser consultadas as normas orientadoras e *Notice to Applicants* (capítulo 5, edição de 1998) relativas à documentação de suporte dos pedidos de alteração tipo I.

Página 4

- i) Se não forem completamente satisfeitas as condições tipo I ou as informações requeridas, tal deve ser indicado na secção inferior da página 3 e deve ser pedida uma alteração tipo II.
- ii) Se a alteração é do tipo II, deve ser referida a que parte do *dossier* a alteração respeita (I — administrativa/RCM; II — química/farmacêutica/biológica; III — farmacotoxicológica; IV — clínica). Deve ser referida de forma sucinta qual a natureza da alteração
- iii) Os procedimentos de aprovação tipo II aplicar-se-ão a categorias específicas de alterações tipo I no respeitante aos seguintes medicamentos:

No âmbito das Directivas n.º 89/342/CEE e 89/381/CEE;
Considerados como incluídos na parte A da Directiva n.º 87/22/CEE.

Os medicamentos relevantes devem ser assinalados no formulário.

- iv) A informação de apoio deve ser detalhada e deve ser indicado se foi fornecida uma adenda ou actualização do relatório de perito (para pedidos nacionais original e tradução em português), no caso das alterações de reconhecimento mútuo esta apresentação pode ser apresentada em português, inglês ou francês. Se não existir um relatório de perito, p. ex., em caso de AIM antigas, o comentário do perito deve-se referir à alteração requerida e deve ser assinalada a adenda.
- v) Alterações consequentes podem ser incluídas no modelo do pedido, mas onde é assinalada mais de uma (n.ºs 1 a 34 ou letras A a D) a alteração principal deve ser assinalada. Deve ser dada a justificação para a natureza consequente das alterações adicionais na secção de fundamentação da página 4. Se as alterações não são consequentes deve ser feito um novo pedido de alteração.

Página 5

- i) Devem ser referidos elementos identificativos da AIM, quando usados separadamente durante o desenrolar dos procedimentos entre os Estados membros. O RMS deve incluir, se aplicável, o número europeu de processo.
- ii) Todos os pedidos de alteração relacionados devem indicar se pertencem à mesma ou a diferentes AIM. Devem ser incluídos o número de AIM, o nome do medicamento e a natureza da alteração. Se estiver pendente um pedido de renovação de AIM, a que se segue a alteração pedida, deve ser indicada a data do pedido de renovação.
- iii) Para a alteração proposta deve ser incluída uma breve fundamentação e uma justificação apropriada.
- iv) Os requerentes podem apoiar a avaliação do pedido, resumindo, em relação à AIM, a situação actual e a proposta. São fornecidos exemplos de apoio ao preenchimento desta secção. Todas as diferenças devem ser claramente assinaladas, p. ex., em *itálico sublinhado*. Podem ser incluídas páginas adicionais se o espaço existente não for suficiente para toda a informação.
- v) No caso das alterações tipos I e II nacionais que exijam actualização do RCM e folheto informativo e rotulagem, devem ser fornecidas cópias da última versão aprovada com o carimbo do INARMED, versão com as alterações destacadas e versão proposta sem as alterações destacadas (no caso da inexistência de uma versão aprovada com o carimbo do INFARMED, apresentar declaração do requerente em como a versão enviada é a última e é a que está em vigor — anexo A).
- vi) No caso das alterações no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo, devem ser enviadas as versões propostas do RCM e FI na língua original EMR, acompanhada das respectivas traduções em português, bem como da última versão do RCM com o carimbo de aprovação do INFARMED.
- vii) A declaração (p. 35 do anexo III) necessita de ser assinada e datada por um representante do titular de AIM, sendo este identificado pelo nome e título. Deve ser fornecido espaço para um segundo signatário quando necessário para procedimentos internos do titular de AIM ou do Estado membro.
- viii) Pagamento das taxas (Portaria n.º 854/97, de 6 de Setembro) — as taxas devem ser pagas de acordo com o estabelecido a nível nacional/comunitário. Deve ser descrita a categoria da taxa e anexada ao pedido uma cópia do comprovativo do pagamento:

Alterações tipo I:

- Alterações tipo I, n.ºs 2 e 3 — por cada medicamento 1 × alínea l);
- Alterações tipo I, n.ºs 11, 11a, 11b, 12, 12a, 13, 14, 20a, 24 e 24a — por cada substância activa 1 × alínea l);
- Restantes alterações tipo I, — por cada forma farmacêutica 1 × alínea l).

Alterações tipo II:

- Por cada pedido — 1 × alínea m).

APÊNDICE

- i) Esta página é para ser utilizada pelos Estados membros para comunicação entre o RMS e os CMS no procedimento de reconhecimento mútuo. Os Estados membros podem, em alternativa, comunicar por carta.
- ii) Os titulares de AIM devem preencher somente a arte superior da página, caso as alterações sejam requeridas pelo procedimento de reconhecimento mútuo. O RMS deve indicar qual o número europeu de processo.

Cópias do pedido e das informações

- i) Vem referido nas instruções aos requerentes o número de cópias a fornecer, em conjunto com as línguas utilizadas.
- ii) Para os pedidos de reconhecimento mútuo deve ser executado um modelo para cada Estado membro, tendo em consideração as línguas utilizadas.
- iii) Para alterações nacionais idênticas deve ser preenchido um formulário por cada forma farmacêutica do mesmo medicamento.
- iv) O RMS pode agrupar vários pedidos referentes ao mesmo medicamento, p. ex., todas as dosagens de um medicamento, quando utiliza o apêndice, para facilitar a comunicação entre os Estados membros.
- v) No caso do espaço fornecido não ser suficiente, a informação necessária deve ser enviada separadamente, em anexos.

ANEXO A**Declaração relativa à inexistência de versões aprovadas com o carimbo do
INFARMED para o RCM, FI e ou rotulagem**

Exmo. Sr.
Presidente do Conselho de Administração do INFARMED

O requerente _____, nos termos do pedido de alteração a uma Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento de uso humano, alteração Tipo _____, solicitada em ____/____/____, referente ao medicamento _____, com o n.º de processo e n.º(s) de AIM _____ na forma farmacêutica de _____, e cuja substância activa é _____, na dosagem de _____, declara que as versões do Resumo das Características do Medicamento, Folheto informativo e/ou rotulagem enviadas apesar de não terem o carimbo de Aprovado pelo INFARMED, são as últimas versões aprovadas e as que estão em vigor.

O Responsável

(assinatura, do signatário principal do pedido de alteração a uma AIM)

Exemplo de preenchimento das partes principais da página 4

O processo de preenchimento do modelo é, na sua maior parte, explicável por si só. No entanto, são dados exemplos de preenchimento das áreas principais da página.

Exemplo n.º 1 (tipo I)

FUNDAMENTAÇÃO (Indique breve descrição da fundamentação para as alterações à AIM propostas)

Titular de AIM vai alterar a sua morada em 24 de Julho de 1999.

| APROVADA | PROPOSTA |
|--|---|
| <u>Nome e morada do titular de AIM</u> J.R. Paine 12 Betchworth Road Brighton Sussex | <u>Nome e morada do titular de AIM</u> J.R. Paine Paine House Regent Street Wrexham Clwyd Wales |

Exemplo n.º 2 (tipo II)

FUNDAMENTAÇÃO (Indique breve descrição da fundamentação para as alterações à AIM propostas)

Titular de AIM vai alterar a sua morada em 24 de Julho de 1999.

| APROVADA | PROPOSTA |
|---|--|
| <u>Indicações terapêuticas</u> Para tratamento da dor leve e moderada, incluindo dor de cabeça, de doentes e dores reumáticas. | <u>Indicação terapêutica</u> Para tratamento da dor, leve e moderada incluindo dor de cabeça, de dentes, dores reumáticas e dismenorreia. |