

Portaria n.º 78/96, de 11 de Março**Alterações às autorizações de introdução no mercado de medicamentos****(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril)**

Na sequência do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que criou a Agência Europeia de Avaliação do Medicamento, foram instituídos três tipos de procedimentos de autorização de introdução de medicamentos no mercado, consoante a natureza e especificidade própria do medicamento: procedimento centralizado, procedimento descentralizado e procedimento nacional.

Os procedimentos centralizado e descentralizado estão previstos e regulamentados em diplomas comunitários próprios, competindo aos Estados membros definir as regras dos procedimentos nacionais.

Com o presente diploma pretende-se, em cumprimento do disposto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com a redacção dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, estabelecer as regras a que ficam sujeitas as alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos autorizados na sequência de um procedimento nacional, fazendo-o de forma consentânea e harmonizada com as normas comunitárias que regem as mesmas alterações no âmbito dos procedimentos descentralizados.

Assim, ao abrigo do disposto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com a redacção dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro:

Manda o Governo, pelo Secretário de Estado da Saúde, o seguinte:

1.º

É aprovado o procedimento de análise dos pedidos de alteração das autorizações de introdução de medicamentos no mercado, a sua tipologia, bem como os pressupostos necessários à sua autorização.

2.º

1 - Para efeitos do número anterior, entende-se por alteração de uma autorização de introdução no mercado a alteração dos termos em que a autorização foi concedida.

2 - Não constitui alteração, para efeitos do presente diploma, a transferência de autorização de introdução no mercado para um novo titular, excepto quando o novo titular resulte apenas da mudança de nome do titular da autorização, conforme previsto no n.º 3 do anexo I da presente portaria, de que faz parte integrante.

3 - Nos casos previstos no número anterior, o novo titular deve comunicar esse facto ao Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento no prazo de 30 dias após a ocorrência.

3.º

1 - As alterações classificam-se em:

- a) Alterações de tipo I ou alterações menores, constituídas pelas alterações descritas no anexo I da presente portaria;
- b) Alterações de tipo II ou alterações maiores, constituídas pelas alterações não abrangidas no âmbito do anexo I nem no do anexo II da presente portaria, de que faz parte integrante;

- c) Alterações de valor equivalente a uma nova autorização, constituídas pelas alterações descritas no anexo II da presente portaria e que, por modificarem de modo substancial os termos da autorização, importam a apresentação de um novo pedido de autorização de introdução do medicamento em questão no mercado.

2 - O pedido de uma alteração de tipo I deve ser acompanhado de documentos comprovativos da observância das condições estabelecidas no anexo I, para a alteração solicitada, bem como de todos os documentos alterados em virtude do pedido.

3 - O pedido de alteração de tipo II, bem como os pedidos de alteração descritos nos n.ºs 11 a 17, 24 e 25 do anexo I relativos a medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas ou soros e alergénios, derivados do sangue ou do plasma humano e no anexo A do Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, devem ser acompanhados dos documentos iniciais relevantes para a alteração solicitada, dos dados confirmativos no que respeita à alteração pedida e de uma adenda ou actualização dos relatórios de peritos existentes que respeitem à alteração solicitada.

4 - Aos pedidos de alteração constantes do anexo II são aplicáveis as disposições constantes no Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, para os pedidos de autorização de introdução de medicamentos no mercado.

4.º

1 - Para cada alteração de uma autorização de introdução no mercado corresponde um pedido, excepto quando dessa alteração resultem outras, caso em que as alterações consequentes poderão ser incluídas no mesmo pedido, devendo este descrever a relação entre a alteração principal e as consequentes.

2 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, quando forem requeridas simultaneamente, e para a mesma autorização de introdução no mercado, várias alterações, cada pedido deverá fazer referência aos outros requerimentos.

3 - Se uma alteração requerer a actualização da informação relativa ao medicamento, designadamente ao resumo das características do medicamento, à rotulagem ou ao folheto informativo, esta considera-se parte integrante da alteração e o prazo para a concretização da referida actualização deverá ser fixado aquando da aprovação da alteração.

5.º

As alterações previstas no presente diploma carecem de autorização do Ministro da Saúde, a conceder no prazo de 60 dias quando se trate de alterações do tipo I, no prazo de 90 dias quando se trate de alterações do tipo II, e no caso das autorizações previstas no anexo II aplica-se o prazo referido no artigo 9.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com a redacção dada pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro.

Ministério da Saúde.

Assinada em 1 de Fevereiro de 1996.

O Secretário de Estado da Saúde, *José Eduardo Arcos Gomes dos Reis*.

ANEXO I

Alterações de tipo I

[referidas na alínea a) do n.º 1 do n.º 3.º]

1 - Alteração dos termos da autorização de fabrico:

Condições a observar: deve ser apresentada a nova autorização de fabrico aprovada pelas autoridades competentes.

2 - Alteração da denominação do medicamento (quer da denominação de fantasia, quer da denominação comum):

Condições a observar: deve evitar-se a confusão com as denominações de outros medicamentos já existentes; se se tratar de uma denominação comum, a alteração deverá efectuar-se respeitando a seguinte ordem de preferência: denominação comum internacional, denominação na Farmacopeia ou denominação comum.

3 - Alteração do nome e ou morada do detentor da autorização de introdução no mercado:

Condições a observar: o detentor da autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade.

4 - Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável (excluindo os adjuvantes das vacinas):

Condições a observar: mesmas características funcionais e perfil de dissolução inalterado no que respeita às formas sólidas.

5 - Supressão de um corante ou substituição de um corante por outro.

6 - Adição, supressão ou substituição de um aromatizante:

Condições a observar: o aromatizante proposto deve estar em conformidade com o disposto na Portaria n.º 620/90, de 3 de Agosto.

7 - Alteração da composição quantitativa do revestimento dos comprimidos ou do envólucro das cápsulas:

Condições a observar: perfil de dissolução inalterado.

8 - Alteração na composição qualitativa do material de acondicionamento primário:

Condições a observar: o material de acondicionamento proposto deve ser pelo menos equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes; a alteração não diz respeito a produtos estéreis.

9 - Supressão de uma indicação:

Condições a observar: os dados de farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade não põem em causa a segurança da utilização do medicamento. Deve ser apresentada uma justificação.

10 - Supressão de uma via de administração:

Condições a observar: os dados de farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade não põem em causa a segurança da utilização do medicamento. Deve ser apresentada uma justificação.

11 - Mudança do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s):

Condições a observar: as especificações, a via de síntese e os procedimentos de controlo da qualidade são os já aprovados, ou é apresentado um certificado da Farmacopeia Europeia respeitante à substância activa.

12 - Alteração menor do processo de fabrico da substância activa:

Condições a observar: as especificações não são modificadas no sentido negativo; as propriedades físico-químicas não são alteradas e não há novas impurezas nem alteração do nível de impurezas que exijam novos estudos de segurança.

13 - Alteração da dimensão dos lotes da substância activa:

Condições a observar: os dados de cada lote devem demonstrar que a alteração não afecta a consistência da produção nem as propriedades físicas.

14 - Alteração das especificações da substância activa:

Condições a observar: especificações mais estritas ou introdução de ensaios e limites adicionais.

15 - Alterações no fabrico do medicamento:

Condições a observar: as especificações do medicamento não são modificadas no sentido negativo; o novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia.

16 - Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado:

Condições a observar: a alteração não afecta a consistência da produção.

17 - Alteração das especificações do medicamento:

Condições a observar; especificações mais estritas ou introdução de ensaios e limites adicionais.

18 - Alterações na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da Farmacopeia e não foram descritos no dossier original:

Condições a observar: as especificações não são modificadas no sentido negativo; não há novas impurezas nem alteração do nível de impurezas que exijam novos estudos de segurança; as propriedades físico-químicas não são alteradas.

19 - Alteração nas especificações dos excipientes do medicamento (excluindo os adjuvantes de vacinas):

Condições a observar: especificações mais estritas ou introdução de ensaios ou limites adicionais.

20 - Alargamento do prazo de validade previsto aquando da autorização:

Condições a observar: foram efectuados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo aprovado aquando da concessão da autorização de introdução no mercado; os estudos devem comprovar que as especificações estabelecidas para o fim

do prazo de validade continuam a ser observadas; o prazo de validade não deve exceder cinco anos.

21 - Alteração do prazo de validade após a abertura inicial:

Condições a observar: os estudos devem comprovar que as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade continuam a ser observadas.

22 - Alteração do prazo de validade após a reconstituição:

Condições a observar: os estudos devem comprovar que o produto reconstituído deve continuar a observar as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade acordado.

23 - Alteração das condições de armazenamento:

Condições a observar: foram efectuados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo aprovado aquando da concessão da autorização de introdução no mercado; os estudos devem comprovar que as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade acordado continuam a ser observadas.

24 - Alteração dos procedimentos analíticos da substância activa:

Condições a observar: os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.

25 - Alteração dos procedimentos analíticos do medicamento:

Condições a observar: as especificações do medicamento não são modificadas no sentido negativo: os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.

26 - Alterações destinadas a cumprir o disposto nos suplementos às farmacopeias:

Condições a observar: alterações exclusivamente destinadas a implementar as novas disposições do suplemento.

27 - Alteração dos procedimentos analíticos de excipientes não referidos em farmacopeias:

Condições a observar: os resultados da validação do método comprovam que o novo processo de ensaio é, pelo menos, equivalente ao anterior.

28 - Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário:

Condições a observar: os resultados de validação do método comprovam que o novo processo de ensaio é, pelo menos, equivalente ao anterior.

29 - Alteração do procedimento analítico do dispositivo de administração:

Condições a observar: os resultados dos métodos de validação comprovam que o novo processo de ensaio é, pelo menos, equivalente ao anterior.

30 - Alteração da forma do recipiente:

Condições a observar: inexistência de alterações da qualidade e da estabilidade do medicamento no recipiente, bem como de interacções recipiente-produto.

31 - Alteração da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranhuras) de comprimidos ou de cápsulas:

Condições a observar: as novas marcações não devem criar confusões com outros comprimidos ou cápsulas.

32 - Alteração das dimensões dos comprimidos, capsulas, supositórios ou pessários sem alteração da sua composição quantitativa nem do seu peso médio:

Condições a observar: perfil de dissolução inalterado.

ANEXO II

Alterações de valor equivalente a uma nova autorização de introdução no mercado

[referidas na alínea c) do n.º 1 do n.º 3.º]

1 - Alterações da(s) substância(s) activa(s):

- i) Introdução de uma ou mais substâncias activas, incluindo componentes antigénicos de vacinas;
- ii) Supressão de uma ou mais substâncias activas, incluindo componentes antigénicos de vacinas;
- iii) Alteração quantitativa das substâncias activas;
- iv) Substituição da ou das substâncias activas por um sal ou éster diferente (complexo/derivado) (com a mesma parte activa terapêutica);
- v) Substituição por um outro isómero ou por uma mistura de isómeros diferentes, ou de uma mistura por um único isómero (por exemplo, de uma mistura racémica por um único enantiómero);
- vi) Substituição de uma substância biológica ou de um produto biotecnológico por outro com estrutura molecular diferente; alteração do vector utilizado para produzir o antigénio/material de origem, incluindo um banco de células de referência de origem diferente;
- vii) Novo ligando ou mecanismo de acoplamento de produtos radiofarmacêuticos.

2 - Alterações das indicações terapêuticas (ver nota 1):

- i) Nova indicação para uma área terapêutica diferente, nos domínios do tratamento, diagnóstico ou profilaxia;
- ii) Alteração da indicação para uma área terapêutica diferente, nos domínios do tratamento, diagnóstico ou profilaxia.

3 - Alterações da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração (ver nota 2):

- i) Alteração da biodisponibilidade;
- ii) Alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação;
- iii) Introdução de uma nova dose;
- iv) Alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica;

v) Introdução de uma nova via de administração.

(nota 1) A área terapêutica é definida como sendo o terceiro nível da classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code).

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