

# NOVAS ORIENTAÇÕES PARA ALTERAÇÕES AOS TERMOS DA AIM

## PRINCIPAIS ALTERAÇÕES PRÁTICAS

---

RUI VILAR

ANA MIMOSO

CARLOS MENDES

WEBEX

06.01.2026



# SUMÁRIO

---

ENQUADRAMENTO	1
REVISÃO DAS ORIENTAÇÕES DAS ALTERAÇÕES	2
NOVAS ORIENTAÇÕES DAS ALTERAÇÕES – ANEXO	3
PERGUNTAS E RESPOSTAS	4

---

# 1

---

## ENQUADRAMENTO

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 1.1 Enquadramento - Revisão legislativa

Revisão da legislação farmacêutica europeia:

### **Regulamento (EU) 2024/1701**

- ❖ publicado a 17 junho 2024
- ❖ entrou em vigor a 01 janeiro 2025

### **Novas Orientações da Categoria de Alteração**

- ❖ publicado 22 setembro 2025
- ❖ entrará em vigor a 15 janeiro 2026

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 1.1 Enquadramento - Revisão legislativa - Objetivos

### Objetivos

- ✓ Melhorar o sistema incorporando a experiência adquirida
- ✓ Tornar a gestão do ciclo de vida do medicamento mais eficiente para AC e TAIM
- ✓ Permitir atualizações mais frequentes e ágeis dos documentos orientadores

# 2


---

## REVISÃO DAS ORIENTAÇÕES DAS ALTERAÇÕES



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.1 Revisão das Orientações das Alterações

	Jornal Oficial da União Europeia	PT Série C
C/2025/5045		22.9.2025
COMUNICAÇÃO DA COMISSÃO		
Orientações sobre os pormenores das diversas categorias de alteração, a aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, II-A, 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, bem como a documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos		
(C/2025/5045)		
ÍNDICE		
1.	INTRODUCTION .....	2
2.	PROCEDURAL GUIDANCE ON THE HANDLING OF VARIATIONS .....	3
	Submission of a variation application .....	4
2.1.	Minor variations of Type IA .....	5
2.2.	Minor variations of Type IB .....	7
2.3.	Major variations of Type II .....	9
2.4.	Extensions .....	12
2.5.	Annual update on human influenza and human coronavirus vaccines .....	13
2.6.	Human vaccines to address a potential or recognised public health emergency in the European Union ..	14
2.7.	Urgent Safety Restrictions .....	15
2.8.	Statement of compliance under the Paediatric Regulation .....	16
3.	PROCEDURAL GUIDANCE ON WORKSHARING .....	16
3.1.	Submission of variation application under worksharing .....	17
3.2.	Worksharing assessment involving products other than those under the centralised procedure .....	17
3.3.	Outcome of the worksharing assessment involving medicinal products other than those centrally authorised .....	17
3.4.	Worksharing assessment involving centrally authorised medicinal products .....	18
3.5.	Outcome of the worksharing assessment involving centrally authorised medicinal products .....	18
4.	ANNEX .....	19
	ANNEX .....	22

**Entrará em vigor a 15 janeiro 2026**

Aplicável a todas as alterações de todos os procedimentos (**NAC, DCP/MRP e CAP**)

## Novas orientações para alterações aos termos da AIM

### 2.1 Revisão das Orientações das Alterações

#### Objetivos

- ✓ Revisão de todas as categorias com base na experiência adquirida e do progresso científico e técnico
- ✓ Aumento da eficiência procurando assegurar a proteção da saúde pública na UE
- ✓ Procura de um enquadramento mais ágil para as alterações, nomeadamente através da simplificação e *downgrading* das categorias de alteração apropriadas
- ✓ Adequar as novas Orientações ao novo Regulamento
- ✓ Tornar as novas Orientações “future proof” de modo a acomodarem a inovação



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.1 Revisão das Orientações das Alterações

EMA e CMDh têm publicado várias orientações e atualizado os documentos existentes de acordo com a nova legislação

<https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/procedural-guidance/variation/revised-variations-framework.html>

The screenshot shows the CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) website. The header includes the CMDh logo and navigation links: RSS, Sitemap, and Contact. A search bar is located below the header. The main navigation bar has three tabs: About HMA, Human Medicines (selected), and Veterinary Medicines. Below the navigation bar, a breadcrumb trail reads: Home > Human Medicines > CMDh > Procedural Guidance > Variation > Revised Variations Framework. The left sidebar contains a menu with links: About CMDh, Statistics, Agendas and Minutes, Press Releases, COVID-19, Nitrosamine impurities, and a dropdown for Procedural Guidance. The main content area is titled 'GUIDANCE ON THE APPLICATION OF THE REVISED VARIATIONS FRAMEWORK' and contains text about the revision of the Variation Regulation applicable since 1 January 2025. It also includes sections for 'VARIATIONS FRAMEWORK', 'Variations Regulation', 'Variations Guidelines', and 'IMPLEMENTATION OF THE VARIATIONS FRAMEWORK'.

<https://www.ema.europa.eu/en/guidance-application-revised-variations-framework>

The screenshot shows the EMA (European Medicines Agency) website. The header includes the EMA logo and navigation links: Medicines, Human regulatory, Veterinary regulatory, Committees, News & events, Partners & networks, and About us. A search bar is located below the header. The main navigation bar has a dropdown menu for 'Human' and a dropdown menu for 'Regulatory and procedural guidance'. Below the navigation bar, a breadcrumb trail reads: Home > Guidance on the application of the revised variations framework. The left sidebar contains a menu with links: Page contents, Variations framework, Implementation of the variations framework, Legal framework, Upcoming guidance, Related EU legislation, Related content, Related documents, and External content. The main content area is titled 'Guidance on the application of the revised variations framework' and contains text about the revision of the Variation Regulation applicable since 1 January 2025. It also includes sections for 'Variations framework', 'Variations Regulation', and 'Variations Guidelines'.

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.1 Revisão das Orientações das Alterações

### ➤ Principais alterações:

#### **Administrativas**

- Eliminação da referência aos veterinários
- Atualização das referências à legislação

#### **Organização de informação**

- Eliminação de informação já incluída no Regulamento ou na Diretiva
- Eliminação de informação já constante de documentos orientadores do CMDh/EMA
- Reorganização da informação, eliminando referências repetidas em função por exemplo do tipo de procedimento

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.1 Revisão das Orientações das Alterações

### ➤ Principais alterações:

#### **Aconselhamento novo/atualizado:**

- Inclusão de referência à data de 15 de janeiro de 2026 como data de entrada em vigor das novas orientações
- lista de definições expandida
- grupos, supergrupos e atualização anual
- modificação na codificação de A, B, C e D para E, Q, C e M
- inclusão de indicação específica para rever documentação da qualidade nos casos de alteração da indicação terapêutica, posologia ou dose máxima diária

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.2 Submissão de Alterações IA

### Data de implementação da alteração IA

Atualização anual: opcional  
Categorias “Atuais”  
Submissão no prazo de 12 meses

01 janeiro 2025

Atualização anual: obrigatório  
Categorias “Atuais”  
Submissão no prazo de 9 a 12 meses  
✓ Exceções acordadas no CMDh

Atualização anual: obrigatório  
Categorias “Novas”  
Submissão no prazo de 9 a 12 meses  
✓ Exceções acordadas no CMDh

15 janeiro 2026

! Atualização anual pode incluir IA<sub>IN</sub> desde que a submissão seja imediatamente após a implementação da IA<sub>IN</sub>

## Novas orientações para alterações aos termos da AIM

### 2.2 Submissão de Alterações IA

- Os pedidos de IA individuais (fora da submissão anual) só são aceites para os seguintes casos excecionais (acordados pelo CMDh):
- ✓ Se a alteração IA for necessária para **mitigar uma escassez do medicamento** no mercado e a flexibilização regulamentar tiver sido acordada com o MSSG (Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products)
  - ✓ Se existir uma **preocupação de saúde pública** (por exemplo, uma emergência de saúde pública emergente ou declarada) e as autoridades competentes considerarem necessária a atualização imediata do dossier através de alterações tipo IA
  - ✓ Para atualizar o dossier do medicamento antes de uma **inspeção local de rotina** ou da **transferência de titular da AIM**
  - ✓ Em casos excecionais, a **pedido das autoridades competentes** (por exemplo, quando um país terceiro solicita um CPP ou uma carta de autorização para uma alteração específica, destinada a mitigar uma escassez ou uma necessidade crítica no país terceiro)
  - ✓ Se a alteração tipo IA constava na Submissão Anual e foi **recusada**, tendo sido solicitada pelas autoridades competentes uma submissão imediata



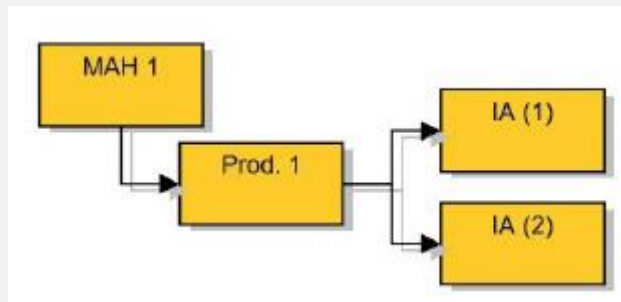
- Lista de exceções será gerida e adaptada em função da experiência.
- Tem de ser incluída a justificação na submissão da alteração.



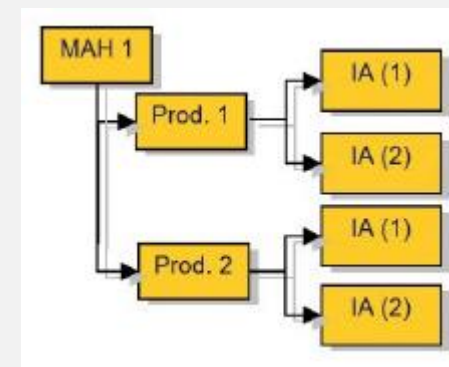
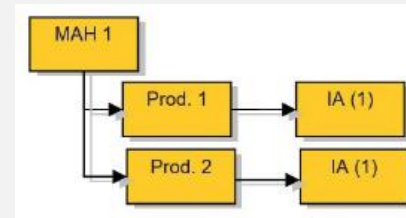
# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.2 Submissão de Alterações IA

### Grupos



### Supergrupos



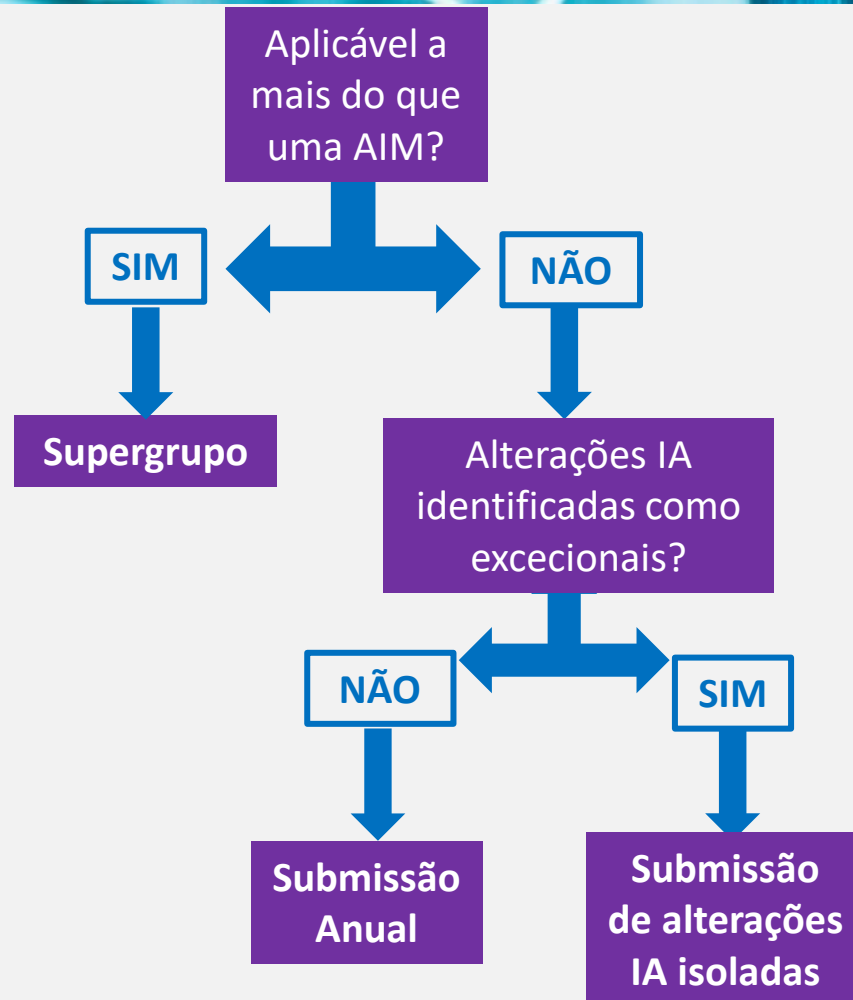
#### Supergrupos IAs com mais do que 1 AIM:

- ✓ PDC/PRM e nacionais para as categorias E e Q da *Guideline*
- ✓ PDC/PRM com o mesmo EMR
- ✓ CAP



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.2 Submissão de Alterações IA



### Resumo

#### Alterações tipo IA

- ✓ Atualização anual (para 1 AIM)
- ✓ Supergrupos IAs (para várias AIMs)
- ✓ Submissão de IAs isoladas são excecionais
- ✓ Alterações IAin podem ser incluídas na Atualização Anual, nos supergrupos e em grupos IB e II
- ✓ Alterações em Supergrupos e Atualização Anual não precisam de estar relacionadas

### Resumo

#### Alterações tipo IB e II

- ✓ Grupos de alterações com pelo menos 1 alteração IB ou II para 1 única AIM
- ✓ Alterações precisam de estar relacionadas entre si

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.3 Worksharing

A **submissão de worksharing é obrigatória** sempre que a mesma alteração ou grupo de alterações (tipo IB ou tipo II) se aplica de igual forma a mais do que uma AIM do mesmo TAIM.

### AIMs que podem ser incluídas num worksharing:

- **Mesmo TAIM:**

- várias AIMs de DCP/MRP
- Várias AIMs de DCP/MRP e puramente nacionais
- Várias AIMs puramente nacionais em mais do que 1 Estado-Membro

**!**Um worksharing não pode ser constituído somente por AIMs puramente nacionais aprovadas em apenas um Estado-Membro

- **Diferentes TAIM:**

- Casos devidamente justificados e acordados com AC/EMA

## Novas orientações para alterações aos termos da AIM

### 2.3 Worksharing

#### Informações relevantes:

- Condição: mesma alteração, mesma documentação de suporte, sem avaliação específica de medicamento
- as AIM envolvidas no WS não têm que estar harmonizadas, mas o resultado tem que ser harmonizado em todas as AIM incluídas no WS
- as alterações incluídas no WS têm que estar relacionadas entre si
- as alterações incluídas no WS têm de se aplicar a todos os medicamentos envolvidos



Sempre que haja necessidade de efetuar uma **avaliação específica** para cada um dos medicamentos, a alteração **pode ser recusada**.

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 2.4 Implementação

### ➤ Implementação:

#### Alterações tipo IB/II:

- **Submetidas antes de 15.01.2026:** utilizar formulário e *guideline* atuais
- **Submetidas depois de 15.01.2026:** utilizar novo formulário e *guideline*

#### Alterações tipo IA:

##### Deve ser considerada a data de implementação

- **Implementadas antes de 15.01.2026:** devem ser submetidas antes de 15.01.2026, sendo que, caso seja necessário deve ser antecipada a submissão da atualização anual
- **Implementadas depois de 15.01.2026:** utilizar novo formulário e *guideline*, iniciando-se a 15.01.2026 um novo ciclo para a atualização anual.

# 3

---

## NOVAS ORIENTAÇÕES DAS ALTERAÇÕES - ANEXO

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.1 Anexo – Modificações de carácter geral

ANNEX		
Topic/Scope of changes	Variation	Page
A. ADMINISTRATIVE CHANGES	1-8	21
B. QUALITY CHANGES		23
I. Active Substance		23
a) Manufacture	1-5	23
b) Control of active substance	1-2	28
c) Container closure system	1-3	30
d) Stability	1	33
e) Design Space and post approval change management protocol	1-5	34
II. Finished Product		35
a) Description and composition	1-6	35
b) Manufacture	1-5	40
c) Control of excipients	1-4	47
d) Control of finished product	1-3	50
e) Container closure system	1-7	52
f) Stability	1	57
g) Design Space and post approval change management protocol	1-5	59
h) Adventitious Agents Safety	1	60
III. CEP/TSE/monographs	1-2	61
IV. Medical Devices	1-3	64
V. Changes to a marketing authorisation resulting from other regulatory procedures		66
a) PMF/VAMF	1-2	66
b) Referral	1	67
C. SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES		68
I. Human and Veterinary medicinal products	1-13	68
II. Veterinary medicinal product – specific changes	1-8	73
D. PMF/VAMF	1-23	74



ANNEX		
Topic/Scope of changes	Variation	Page
E. ADMINISTRATIVE CHANGES	1-5	28
Q. QUALITY CHANGES		30
Q.I. Active Substance		30
(a) Manufacture	1-6	31
(b) Control of active substance	1-3	39
(c) Container closure system	1-4	43
(d) Stability	1	46
(e) Additional regulatory tools	1-8	47
Q.II. Finished Product		51
(a) Description and composition	1-6	51
(b) Manufacture	1-5	57
(c) Control of excipients	1-4	65
(d) Control of finished product	1-3	69
(e) Container closure system	1-8	72
(f) Stability	1	78
(g) Additional regulatory tools	1-8	80
(h) Adventitious Agents Safety	1	83
Q.III. CEP/TSE/monographs	1-2	84
Q.IV. Medical Devices	1-3	88
Q.V. Changes to a marketing authorisation resulting from other regulatory procedures		91
(a) PMF/VAMF	1-2	92
(b) Referral	1	94
C. SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES	1-12	93
M. PMF/VAMF	1-16	99

- Eliminação da referência aos medicamentos veterinários e termos associados
- Terminologia harmonizada e alinhada com a terminologia ICH
- Removido o requisito específico de submissão de tabela atual e proposto a listar as alterações uma vez que esta é parte integrante do eAF
- Uso do singular ao longo das orientações: Alteração no lugar de alterações
- Alteração “dentro/fora” das especificações em vez de “restrição/alargamento” por forma a permitir maior flexibilidade



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.2 Anexo - Alterações administrativas

A.1 Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>



A.4 Change in the name and/or address of: a manufacturer (including where relevant quality control testing sites); or an ASMF holder; or a supplier of the active substance, starting material, reagent or intermediate used in the manufacture of the active substance (where specified in the technical dossier) where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is part of the approved dossier; or a manufacturer of a novel excipient (where specified in the technical dossier)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1	1, 2, 3	IA



A.5 Change in the name and/or address of a manufacturer/importer of the finished product (including batch release or quality control testing sites)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) The activities for which the manufacturer/importer is responsible include batch release	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) The activities for which the manufacturer/importer is responsible do not include batch release	1	1, 2	IA



### Categorias consolidadas numa única categoria:

- Antigas categorias A.1, A.4 e A.5 consolidadas numa única categoria
- Lista de atividades de fabrico referidas alargada

E.4 Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder, ASMF holder, storage site of the master and/or working cell bank, manufacturing site for an active substance, intermediate or finished product, primary and/or secondary packaging site, manufacturer responsible for batch release, site where quality control takes place, and/or supplier of a packaging component, medical device (part), starting material, reagent and/or excipient (when mentioned in the dossier)	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a) The change in the name and/or address concerns the marketing authorisation holder	2	1, 2	IA <sub>IN</sub>
(b) The change in the name and/or address concerns a manufacturer(s) whose activities include batch release of the finished product	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
(c) The change in the name and/or address does not concern a manufacturer(s) whose activities include batch release of the finished product nor the marketing authorisation holder	1	1, 2, 3	IA

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.2 Anexo - Alterações administrativas

### Categorias com alteração do nº sequencial e pequenos ajustes:

A.2 Change in the (invented) name of the medicinal product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) for Centrally Authorised products	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) for Nationally Authorised Products		2	IB



E.1 Change in the (invented) name of the finished product	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a) for centrally authorised medicinal products	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
(b) for nationally authorised medicinal products		2	IB

A.3 Change in name of the active substance or of an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>



E.2 Change in name of the active substance, excipient, medical device (part), or packaging component	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>

A.6 Change in ATC Code/ATC Vet Code	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1	1, 2	IA



E.3 Change in ATC Code	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
	1	1, 2	IA

A.7 Deletion of manufacturing sites for an active substance, intermediate or finished product, packaging site, manufacturer responsible for batch release, site where batch control takes place, or supplier of a starting material, reagent or excipient (when mentioned in the dossier) (*)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2	1, 2	IA



E.5 Deletion of manufacturing sites for an active substance, intermediate or finished product, storage of master and/or working cell bank, primary and/or secondary packaging site, manufacturer responsible for batch release, site where quality control takes place, and/or supplier of a packaging component, medical device (part), starting material, reagent and/or excipient (when mentioned in the dossier)	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
	1, 2	1	IA

Inclusão de referência a dispositivo médico e componente do acondicionamento

Remoção da referência a medicamentos veterinários

Lista de atividades de fabrico referidas alargada

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### Substância ativa – Q.I.a.1 - Fabrico

Q.I.a.1	Change in the manufacturing site of a starting material/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturing site (including where relevant quality control testing sites) of the active substance	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a)	Addition or replacement of a manufacturing site of an active substance or intermediate	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>new</sub>
(b)	Addition or replacement of a manufacturing site of an active substance or intermediate that requires significant update to the relevant active substance section of the dossier, e.g. where a substantially different route of synthesis or manufacturing conditions is used, which may have a potential to change important quality characteristics of the active substance, such as qualitative and/or quantitative impurity profile requiring qualification, or physico-chemical properties impacting on bioavailability			II
(c)	Addition or replacement of a manufacturing site of a starting material used in the manufacture of the active substance or reagent required to be mentioned in the dossier	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d)	Addition or replacement of a manufacturing site of — a biological active substance or — a biological starting material/reagent/raw material/intermediate used in the manufacture of a biological active substance which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the finished product or — a material for which an assessment is required of viral safety and/or TSE risk			II
(e)	Addition or replacement of a new herbal starting material supplier or of a new herbal active substance manufacturing site using the same or different plant production (i.e. cultivated or wild collection)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB



Retirada referência a Certificados de Conformidade da Farmacopeia Europeia que restringia enquadramento.



Alargado enquadramento por remoção da restrição de aplicabilidade apenas a fabricantes que pertençam ao mesmo grupo farmacêutico.



Nova categoria b) agrega alterações relativas a via de síntese substancialmente diferente e atualização substancial do dossier (antigas categorias c) e g).



Nova categoria específica para aditamento de fabricantes de matérias-primas ou reagentes cuja menção no dossier é necessária.



Nova categoria d) agrega enquadramento das antigas categorias d) e e).



Nova categoria específica para matérias-primas e substâncias ativas à base de plantas.



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### Substância ativa – Q.I.a.1 - Fabrico

Q.I.a.1	Change in the manufacturing site of a starting material/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturing site (including where relevant quality control testing sites) of the active substance	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(f)	Addition of a manufacturing site of the active substance that is supported by an Active Substance Master File (ASMF)			II
(g)	Addition or replacement of a manufacturing site responsible for sterilisation of the active substance using a Ph. Eur. method		1, 2, 4, 9	IB
(h)	Addition or replacement of a manufacturing site responsible for micronisation of the active substance	2, 4	1, 4, 5	IA
(i)	Addition or replacement of a batch control/testing site of the active substance or starting material/intermediate used in the manufacturing of a biological active substance, applying a biological/immunological/immunochemical analytical procedure		1, 9, 10	IB
(j)	Addition or replacement of a batch control/testing site of the — the active substance or — intermediate of an active substance or — starting material of a biological active substance applying physicochemical and/or microbiological analytical procedures	5, 6	1	IA
Other				
(k)	Addition or replacement of a storage site of the Master Cell Bank and/or Working Cell Banks	7	1	IA



Nova categoria f) substitui antiga categoria b) para aditamento de fabricantes sustentados num DPSA.



Novas categorias g) e h) substituem antigas categorias h) e i). Enquadramento é redefinido para permitir aditamento ou substituição (anteriormente apenas referência a aditamento).



Nova categoria k) – alteração sofre *downgrade* para tipo IA e enquadramento é redefinido para permitir aditamento ou substituição (anteriormente apenas referência a aditamento)

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### Substância ativa – Q.I.a.1 - Fabrico

Q.I.a.1	Change in the manufacturing site of a starting material/intermediate used in the manufacturing process of the active substance or change in the manufacturing site (including where relevant quality control testing sites) of the active substance	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(f)	Addition of a manufacturing site of the active substance that is supported by an Active Substance Master File (ASMF)			II
(g)	Addition or replacement of a manufacturing site responsible for sterilisation of the active substance using a Ph. Eur. method		1, 2, 4, 9	IB
(h)	Addition or replacement of a manufacturing site responsible for micronisation of the active substance	2, 4	1, 4, 5	IA
(i)	Addition or replacement of a batch control/testing site of the active substance or starting material/intermediate used in the manufacturing of a biological active substance, applying a biological/immunological/immunochemical analytical procedure		1, 9, 10	IB
(j)	Addition or replacement of a batch control/testing site of the — the active substance or — intermediate of an active substance or — starting material of a biological active substance applying physicochemical and/or microbiological analytical procedures	5, 6	1	IA
Other				
(k)	Addition or replacement of a storage site of the Master Cell Bank and/or Working Cell Banks	7	1	IA



Novas categorias i) e j) substituem antigas categorias f) e j).

Categoria i) com enquadramento específico para alterações de locais de libertação de lote de SA biológica aplicando procedimentos analíticos biológicos/imunológicos/imunoquímicos. Alteração sofre *downgrade* de tipo II para tipo IB.

Categoria j) para além de substâncias ativas que não sejam biológicas passa a acomodar alterações relativas a locais de libertação de lote de matérias-primas de substâncias ativas biológicas que aplique procedimentos analíticos físico-químicos e/ou microbiológicos.

\*Caso ocorra alteração de procedimento analítico, será necessária a submissão adicional da alteração correspondente da categoria Q.I.b.2.

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### Substância ativa – Q.I.a.2 - Fabrico

Q.I.a.2 Change in the manufacturing process of the active substance, intermediate of an active substance or starting materials for biological active substance	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a) Minor change in the manufacturing process	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(b) Major change to the manufacturing process which may have a significant impact on the quality, safety or efficacy of the finished product			II
(c) Change in the geographical source of a herbal starting material and/or production of a herbal substance		1, 2, 3, 4, 5	IB
(d) Minor change to the restricted part of an Active Substance Master File		1, 2, 3, 6	IB
(e) Deletion of a manufacturing process	6, 7	1	IA

#### Conditions

- For chemical active substance: the synthetic route remains the same, i.e. intermediates remain the same and there are no new reagents, catalysts or solvents used in the process.  
For herbal active substances: the geographical source, production of the herbal starting material/herbal substance and the manufacturing process of the herbal active substance remain the same.  
For biological active substance/starting material/intermediate: the manufacturing steps remain the same and there are no changes to the manufacturing parameters (critical and non-critical PPs and IPCs) or to the specifications of the starting materials, intermediates, or active substance.  
For all: there are no changes to the finished product.

Nova categoria a). Removida antiga condição 5 que excluía aplicabilidade a medicamentos com SA biológica. Condição 2 passa a incluir detalhes adicionais aplicáveis a substâncias ativas biológicas.

Nova categoria b) agrega antigas categorias b) e c) para alterações maiores ao processo de fabrico. Deixa de existir uma categoria específica para SA biológica.

Nova categoria e) corresponde a uma antiga recomendação ao abrigo do artigo 5º que é desta forma incorporada nas alterações previstas nas Orientações.



#### CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008

B.I.a.2.z	17/12/2012	Deletion of one manufacturing process of the drug substance manufacturing processes	IA	1. There should at least remain one manufacturing process, as previously authorised. 2. The deletion should not be due to critical deficiencies concerning manufacturing
-----------	------------	---	----	---



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### Produto acabado – Q.II.b.1 - Fabrico

Q.II.b.1 Change in the manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product (except for batch release and batch control testing sites)	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a) Addition or replacement of a site responsible for secondary packaging	1, 2	1, 7	IA <sub>De</sub>
(b) Addition or replacement of a site responsible for immediate packaging	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA <sub>De</sub>
(c) Addition or replacement of a site responsible for any manufacturing operation(s) of finished product manufactured by novel or complex manufacturing processes			II
(d) Addition or replacement of a site which requires an initial or product specific GMP inspection			II
(e) Addition or replacement of a site responsible for any manufacturing operation(s) of a finished product		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f) Addition or replacement of a site responsible for the assembly of a finished product containing an integral medical device		1, 2, 3, 4, 7	IB

### Novel or complex manufacturing process in Q.II.b.1 and Q.II.b.4

What is understood by “manufactured by novel or complex manufacturing process” in category Q.II.b.1 (replacement or addition of finished product manufacturing site) and in category Q.II.b.4 (change in batch size of the finished product)? H November 2025

Nova categoria c). Removida referência a medicamentos biológicos. Categoria de aplicação transversal a medicamentos fabricados com recurso a processos de fabrico novos ou complexos.

\* Ver nova Q&A relativa processos de fabrico novos ou complexos.

Nova categoria e) deixa de incluir restrição a atividades de acondicionamento primário e secundário. Adicionalmente, alteração passa a poder ser aplicável a fabricantes de medicamentos estéreis e/ou biológicos.

Deixa de existir categoria específica para fabricantes de medicamentos estéreis (antiga categoria f)).

Nova categoria f) específica para fabricantes com atividade de montagem de produto acabado que contenha dispositivo médico integrado.

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### Produto acabado – Q.II.b.3 - Fabrico

Q.II.b.3 Change in the manufacturing process of the finished product, including an intermediate used in the manufacture of the finished product	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a) Minor change in the manufacturing process	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
(b) Major change to a manufacturing process of the finish product that may have a significant impact on the quality, safety and efficacy of the finished product			II
(c) Introduction of a non-standard terminal sterilisation method			II
(d) Introduction of, or change in, an overage that is used for the active substance			II
(e) Change in the holding time and/or storage conditions of an intermediate or bulk product used in the manufacture of the finished product		1, 6, 10	IB

#### Conditions

- The change relates to immediate release oral pharmaceutical forms or to non-sterile solutions or the change relates to non-critical process parameter(s), i.e. process parameter(s) that, in the context of a previous assessment by the competent authority, have been considered to have no impact on the quality of the finished product (regardless of the type of product and/or dosage form).

Condição 2 deixa de apresentar restrição específica para medicamentos biológicos.

Deixa de existir categoria específica para fabricantes de medicamentos biológicos (antiga categoria c)).

Nova categoria e) corresponde a uma antiga recomendação ao abrigo do artigo 5º que é desta forma incorporada nas alterações previstas nas Orientações.



CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008				
B.II.b.3.z	26/04/2010	Minor change in the manufacturing process of the finished product-Change in the holding time of an intermediate	IB	N/A

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.3 Anexo - Alterações de qualidade

### CEP/EET/Monografias – Q.III.1.a

Q.III.1

Q.III.1	Submission of a new or updated Ph. Eur. certificate of suitability or deletion of Ph. Eur. certificate of suitability: — for an active substance — for a starting material/reagent/intermediate used in the manufacturing process of the active substance — for an excipient	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a)	European Pharmacopoeial certificate of suitability to the relevant Ph. Eur. Monograph (*)			
1.	New certificate of suitability (CEP) (including replacement or addition)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4,	IA <sub>NS</sub>
2.	Update of an approved certificate of suitability (CEP)	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4,	IA
3.	Deletion of certificate(s) of suitability (CEP)	8	2	IA
4.	New certificate of suitability (CEP) for a non-sterile active substance that is to be used in a sterile finished product, where water is used in the last steps of the synthesis and the material is not claimed to be endotoxin free		1, 2, 3, 4, 5	IB
5.	New or updated certificate of suitability (CEP) for a herbal active substance		1, 2, 4, 6	IB

#### Documentation

- Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format).  
This should include:
  - Updated consolidated holder/finished product manufacturer list of manufacturers of the active substance (Section 3.2.5.2.1).
  - Updated single compiled holder/finished product manufacturer active substance specification, including analytical methods and method validation (where the finished product manufacturer uses analytical procedures which are different from the Ph. Eur. monograph or from those used by the CEP holder), and batch results from testing carried out by the holder/finished product manufacturer (Section 3.2.5.4.1-3.2.5.4.4).

Nova categoria a.1) agrega antigas categorias a.1) e a.3). Para novos CEPs deixa de haver distinção de categorias para CEPs de fabricantes já autorizados ou novos fabricantes.

Nova categoria a.5) específica para CEPs de substâncias ativas à base de plantas.

Requisitos de documentação relativos à modificação de secções pertinente do dossier, documentação do nº2, apresentados de forma mais detalhada.

**IMPORTANTE:** Incluída nota explicativa relativa a situações que requerem a submissão de alterações adicionais



- (\*) **Note:** For active substances supported by a certificate of suitability (CEP), a separate variation is required under category Q.I. scope in the following scenarios:
- to register or amend sites (e.g. micronisation or control/testing sites) if these sites are not included on the CEP (Q.I.a),
  - to register or amend in-house analytical procedures used by finished product manufacturer if these analytical procedures are not included on the CEP (Q.I.b),
  - to register or amend a re-test period if the re-test period is not included on the CEP (Q.I.d).



# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.4 Anexo - Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância

### Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância

Antigas Categorias	Novas Categorias
C.I.1	C.1
C.I.2	C.2
C.I.3	C.3
C.I.4	C.4
C.I.5	C.5
C.I.6	C.6
C.I.7	C.7
C.I.8	C.8
C.I.11	C.9
C.I.12	C.10
Nova	C.11
C.I.13	C.12

C.3	Change(s) in the summary of product characteristics, labelling or package leaflet intended to implement the outcome of a procedure concerning PSUR or PASS, or the outcome of the assessment done by the competent authority under Article 45 or 46 of Regulation (EC) No 1901/2006, or the outcome of a PRAC signal recommendation, or to adapt to a joint recommendation of EU competent authorities (e.g. a Core SmPC, or following the assessment of an Urgent Safety Restriction etc.)	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a)	Implementation of the agreed wording	1	1, 2	IA <sub>PR</sub>
(b)	Implementation of the agreed wording that requires additional minor assessment (e.g. translations are not yet agreed upon)		1, 2	IB
(c)	Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the MAH			II

C.9	Introduction of, or change(s) to, the obligations and conditions of a marketing authorisation, including the risk management plan	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
(a)	Implementation of changes to reflect the outcome of previous assessment	1	1, 2	IA <sub>PR</sub>
(b)	Implementation of changes which require additional minor assessment (e.g. change to the due date of obligations and conditions of a marketing authorisation and required pharmacovigilance activities in the risk management plan, including changes to the due date of study milestones, and template updates)		2	IB
(c)	Implementation of change(s) which require to be further substantiated by new additional data to be submitted by the holder where significant assessment by the competent authority is required			II

#### Categoria C.3:

- Enquadramento revisto para acomodar alterações decorrentes de recomendações do PRAC ou de outra recomendação conjunta de autoridades da UE.
- Adicionada categoria b) para incluir alterações que requerem avaliação menor adicional.
- Novo enquadramento abarca várias alterações que correspondiam a antigas recomendações ao abrigo do artigo 5º.

#### Categoria C.9:

- Adicionada categoria b) para incluir alterações que requerem avaliação menor adicional.

# Novas orientações para alterações aos termos da AIM

## 3.4 Anexo - Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância

### Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância

Antigas Categorias	Novas Categorias
C.I.1	C.1
C.I.2	C.2
C.I.3	C.3
C.I.4	C.4
C.I.5	C.5
C.I.6	C.6
C.I.7	C.7
C.I.8	C.8
C.I.11	C.9
C.I.12	C.10
Nova	C.11
C.I.13	C.12

<b>C.11</b> Submission of results of assessments carried out on target patient groups in order to comply with Article 59(3) of Directive 2001/83/EC and any resulting change(s) to the package leaflet.	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
		1, 2	IB

<b>C.12</b> Other variations not specifically covered elsewhere in this Annex which involve the submission of studies, including bioequivalence studies, to the competent authority	Cond. to be fulfilled	Docum. to be supplied	Proced. type
			II
<b>Note:</b> This variation scope includes the submission of studies where no changes to the summary of product characteristics, labelling or package leaflet are initially proposed by the MAH. In cases where the assessment by the competent authority of the data submitted leads to a change of the summary of product characteristics, labelling or package leaflet, the relevant amendment to the summary of product characteristics, labelling or package leaflet is covered by the variation.			

#### Categoria C.11:

- Nova categoria específica para submissão de pedidos de alteração relacionados com testes de legibilidade

#### Categoria C.12:

- Incluída referência específica a estudos de bioequivalência
- Adicionada nota para clarificar que esta categoria aplica-se a alterações em que o titular da AIM não propõe inicialmente alterações aos textos do medicamento (RCM, FI e rotulagem).

# 4

---

## PERGUNTAS E RESPOSTAS



## Perguntas e respostas

**1) Segundo a Circular Informativa, “as alterações, cujo preenchimento tenha sido efetuado no SMUH-ALTER, que não tenham guia de pagamento emitida até 14 de janeiro de 2026, serão eliminadas uma vez que deixará de ser aplicável a submissão de pedidos de alteração instruídos de acordo com as orientações de 2013”.**

**Existem alterações em preenchimento cuja submissão está pendente da finalização de alterações anteriores no SMUH-ALTER pelo INFARMED (por exemplo, MRP/DCP com PT CMS com impacto na cadeia de fabrico) ou da aprovação de formulários de confirmação de cadeia de fabrico anteriormente submetidos.**

**Resposta:** Informamos que os processos em preenchimento não irão ser apagados da plataforma SMUH-ALTER, de modo a acomodar as situações em que PT atua como EME e em que o pedido tenha sido submetido anteriormente no EMR com as categorias “antigas”.

## Perguntas e respostas

**2) Since Art 5 the relevant recommendations were incorporated in the revised guideline, can it be clarified if all were included, and in case not which ones were not included? Will an Art 5 recommendations list continue to exist?**

**Resposta:**

O mecanismo de recomendação ao abrigo do artigo 5º mantém-se previsto no Regulamento. Pretende-se que periodicamente sejam incluídas na *guideline* as recomendações entretanto emitidas.

A generalidade das recomendações ao abrigo do artigo 5º foram incorporadas na nova versão da *guideline*, mesmo que não se encontrem exatamente com o mesmo descritivo que se encontrava na lista das recomendações.

## Perguntas e respostas

**3) Qual é o significado de alterações do tipo IA «idênticas» no contexto do SG (super agrupamento)? Idênticas significa “âmbito idêntico”, ou pode ser alargado a conteúdo técnico idêntico (mesmo que não seja o mesmo)? É possível apresentar, por exemplo, a mesma alteração a um método analítico diferente, para produtos diferentes do mesmo titular, o que significa apresentar dados de validação específicos do produto? (por exemplo, alteração da membrana do filtro para métodos de doseamento ou alteração de um equipamento aplicável a vários métodos diferentes).**

### **Resposta:**

O conceito de alteração idêntica não foi alterado. Tal como até agora, a alteração proposta tem que se aplicar de igual forma a todos os medicamentos incluídos no grupo/supergrupo. No exemplo apresentado, uma mesma alteração a métodos analíticos diferentes representa alterações diferentes, pelo que não podem ser submetidas num supergrupo, na medida em que não se aplicam de igual forma a todos os medicamentos incluídos no grupo, implicando análises individuais para cada um dos produtos.

## Perguntas e respostas

4) O que se deve fazer caso os dossiês para o mesmo produto não estejam em conformidade? Os titulares de AIM são obrigados a apresentar alterações adicionais no pacote de WS (Worksharing)? Neste caso, a autoridade aceitará submissões individuais? *(esta não é uma exceção prevista na guideline).*

5) Solicita-se clarificação sobre a definição e a compreensão de “avaliação separada específica de produto” de acordo com o Capítulo 7 do CMDh?

Questiona-se, no caso de uma alteração específica no worksharing resultar na submissão de dados de suporte (por exemplo, dados de estabilidade, análise comparativa de lotes, etc.) e esses dados apresentarem pequenas diferenças (por exemplo, especificações, métodos, etc.) devido a razões históricas em avaliações anteriores de Estados-Membros para produtos autorizados por Procedimento Nacional, o INFARMED, I.P. considera que tais situações resultam numa “avaliação separada específica do produto”, mesmo que não seja relevante no âmbito das alterações propostas.

## **Perguntas e respostas**

**6) P.f considerar o caso em que um dado Titular da AIM pretende submeter um Worksharing com alterações tipo IB/tipo II entre todos os Estados-Membros da UE onde o medicamento está registado, mas para um Estado-Membro específico em causa existe uma diferença específica na informação aprovada. Tal resulta na submissão de uma ou mais alterações para alinhamento com os restantes Estados-Membros. Questiona-se se o INFARMED, I.P. enquanto Estado-Membro de Referência aceita a avaliação dessa(s) alteração(ões) adicional(is) específica(s) do país no âmbito do Worksharing, considerando que o resultado final da alteração proposta é o mesmo e que o alinhamento do dossiê em todos os Estados-Membros da UE seria alcançado?**



## Perguntas e respostas

### **Resposta:**

Não estão previstas exceções no caso dos Worksharing. Todas as alterações incluídas num procedimento de WS têm de se aplicar de forma idêntica a todos os medicamentos incluídos nesse mesmo procedimento de WS.

No caso de dossiers não conformes (harmonizados) se o titular de AIM assim o entender pode utilizar um WS para harmonizar os dossiers. Não é obrigatório que os dossiers estejam inicialmente harmonizados, as alterações terão que se aplicar de forma idêntica e não pode haver necessidade de uma avaliação específica para medicamentos incluídos no WS.

Assim sendo, caso existam alterações que não se apliquem ou não se apliquem de forma idêntica a todos os medicamentos incluídos no procedimento de WS, não será aceitável a submissão do pedido num único WS, devendo ser efetuada uma submissão individual.

Se os dados de suporte que têm que ser avaliados num WS têm especificidades por medicamento não poderá ser um worksharing.

## Perguntas e respostas

7) No caso de um Worksharing com alterações Tipo IB/Tipo II a ser submetido ao abrigo do Artigo 20 do Regulamento das Alterações emendado e uma vez que o Capítulo 7 do CMDh não é específico, quando o Titular de AIM confirma que:

- foi seguida uma abordagem faseada em toda a UE para as alterações propostas (*ou seja, alterações apresentadas e aprovadas noutros Estados-Membros da UE fora do Worksharing e ao abrigo do anterior Regulamento n.º 1234/2008*), em que as alterações propostas foram (parcialmente) implementadas (historicamente) em alguns Estados-Membros e
- como parte do Worksharing proposto, declara-se que a harmonização dos dossiês nas secções afetadas será alcançada entre os Estados Membros da UE, de acordo com o Capítulo 7 do CMDh.

Questiona-se se o Infarmed está alinhado com as minutas do CMDh de Novembro de 2024 ( [CMDh - Amended Variation Regulation /CMDh meeting with IPs - Minutes - November 2024](#)) em que não é requerida a submissão do worksharing nos Estados-Membros em que a alteração já está aprovada e implementada?

Se requerido, de acordo com o Infarmed I.P. qual o processo a ser seguido, nomeadamente em termos de implementação da alteração nos Estados-Membros em que os processos já se encontram aprovados e respetivas taxas a ser pagas nos Estados-Membros?

## Perguntas e respostas

### Resposta:

O procedimento aplicado pelo INFARMED I.P. está alinhado com a informação da ata acima identificada.

De acordo com a Q&A 4.11 do CMDh (*variations*) nos casos em que a empresa o entenda, podem ser incluídos os produtos que já se encontram atualizados, para garantir uma harmonização final nos vários produtos com a conclusão do WS. Esta inclusão estará sujeita ao pagamento da respetiva taxa.

## Perguntas e respostas

### 8) Uma única alteração IA para uma AIM

Para uma AIM, foi identificada uma única alteração IA implementada em 2025. Uma vez, que não se enquadra em nenhuma das exceções do capítulo 6., ditam as novas orientações que seja enquadrada num Relatório Anual. Dessa forma, estando o Relatório Anual enquadrado como um grupo, e para este caso prático só ser aplicável uma alteração, é de vosso entendimento que o N.º de processo da alteração não deverá apresentar o sufixo “G”?

#### **Resposta:**

No caso de no período correspondente a uma atualização anual, para um dado medicamento, apenas tiver sido implementada uma alteração de tipo IA, esta deve ser submetida no âmbito de uma atualização anual, isto é entre 9 a 12 meses após a data de implementação, sendo que neste caso, correspondendo o procedimento a uma alteração isolada e não a um agrupamento, não deverá ser utilizado o sufixo “G”.

## Perguntas e respostas

### 9) Alteração IA não aplicável a todas as dosagens da AIM

Quando uma alteração não é implementada uniformemente em todas as dosagens de produto acabado (Ex: B.III.b.1.a.2 -> implementada na dosagem de 5 mg e 10 mg, ficando de fora a dosagem de 20 mg), a boa prática será elaborar um Relatório Anual por dosagem, ou poderá ser agrupado num único Relatório Anual, com uma devida justificação?

#### **Resposta:**

No caso apresentado acima poderá ser submetida uma atualização anual para as dosagens de 5 mg e 10 mg, caso as alterações se apliquem de forma idêntica a estes medicamentos, sendo que para a dosagem de 20 mg deve ser apresentada uma atualização anual separada.



## Perguntas e respostas

### 10) Submissão de alteração como compromisso

Um compromisso feito em âmbito de RUP (Repeat Use Procedure) com a Autoridade, é passível de ser considerado uma das exceções ao relatório anual, contempladas no capítulo 6, e submeter de forma *single* ao abrigo da respetiva alínea de exceção?

#### **Resposta:**

Esta exceção não está incluída na lista de exceções acordadas pelo CMDh, pelo que os compromissos assumidos num procedimento de RUP devem ter esta informação em consideração.

## Perguntas e respostas

### 11) Alterações tipo II de segurança

De acordo com o Regulamento, a data de implementação de alterações tipo II de segurança deverá ser acordada com as Autoridades. As Orientações, mencionam que a implementação de alterações tipo II de segurança devem ser de implementação imediata para todos os tipos de procedimento. Dado que o Regulamento deve prevalecer, a data de implementação das referidas alterações continua sujeito a acordo com o INFARMED?

#### **Resposta:**

Nas alterações tipo IB e tipo II a data de implementação é sempre acordada com a Autoridade, sendo a mesma proposta no formulário eletrónico do pedido. Caso não seja efetuado nenhum comentário a esta data será a data aceite.

## Perguntas e respostas

### 12) Alterações “unforeseen”

Como serão submetidas as alterações “z” (ainda não aparecem no eAF)?

#### **Resposta:**

A submissão de alterações não previstas mantém-se e a EMA disponibilizou uma versão do formulário em PDF e uma versão do formulário no portal PLM para as novas orientações.

## Perguntas e respostas

**13) Qual será o procedimento caso haja rejeição, depois de 15 de janeiro 2026, de uma alteração submetida antes de 15 de janeiro de 2026 e que tenha tido alteração da classificação com as novas Orientações? Deverá ser re-submetida ao abrigo das antigas ou das novas orientações?**

**Resposta:**

O pedido invalidado ou indeferido terá de ser re-submetido como um novo processo com o enquadramento nas novas orientações.

## Perguntas e respostas

14) P.f considerar o caso em que foi removida a menção de produtos biológicos/imunológicos da alteração referente a adição/substituição de fabricante (Q.II.b.1) o que é considerado processo de fabrico complexo. Qual o critério para se escolher entre a alteração Q.II.b.1.c (Aditamento ou substituição de um local responsável por processos de fabrico de um produto acabado obtido por processos de fabrico novos ou complexos) e Q.II.b.1.e (Aditamento ou substituição de um local responsável por processos de fabrico de um produto acabado)?

### Resposta:

Foi atualizada a informação incluída no documento *“Quality of medicines questions and answers: Part 1”*, disponível no site da EMA, onde se incluiu a informação a ter em conta para estas categorias de alteração: [What is understood by “manufactured by novel or complex manufacturing process” in category Q.II.b.1 \(replacement or addition of finished product manufacturing site\) and in category Q.II.b.4 \(change in batch size of the finished product\)?](#)



## Perguntas e respostas

**15) Para Alterações na categoria Q.III.1, a nova *guideline* das alterações especifica as secções do dossier que devem ser atualizadas (documento 2), contrariamente à versão anterior. As secções descritas neste ponto têm obrigatoriamente que ser submetidas? Por exemplo, no caso de não ser alterada nenhuma informação sobre o fabricante de API o Titular de AIM terá de submeter sempre o 32s21 do fabricante de produto acabado?**

**Resposta:**

As orientações identificam que devem ser enviados os módulos relevantes atualizados, referindo que estes devem incluir o módulo 3.2.S.2.1. Assim sendo, é entendimento do Infarmed que caso este módulo não sofra qualquer tipo de atualização, não se entende como necessária a sua submissão.

Esta interpretação será verificada na reunião do VRWP de fevereiro.

## Perguntas e respostas

**16) Na sequência da entrada em vigor das novas Orientações, quais as atualizações previstas no Smuh-Alter?**

**Resposta:**

O Smuh-Alter será atualizado de modo a refletir a atualização das categorias e respetivas tipificações previstas nas novas Orientações.

## Perguntas e respostas

**17) Gostaria de perguntar como o INFARMED irá lidar com as alterações já aprovadas nos EMR e noutros EME que, até ao momento, não foram submetidas no SMUH, devido ao facto de alterações anteriores ainda não terem sido finalizadas nesse sistema.**

**Resposta:**

Nestes casos a situação deve ser identificada ao INFARMED, I.P., para que se consiga proceder à sua regularização. De notar que nestas situações a categoria a considerar para submissão será aquela que foi submetida e aprovada no EMR.

## Perguntas e respostas

**18) Existirá alguma flexibilidade para as alterações tipo IA implementadas em 2025 e para as quais não foi possível a submissão até 15 de janeiro?**

**Resposta:**

Não se encontra prevista qualquer flexibilidade para a submissão de pedidos de alteração IA após 15 de janeiro de 2026 de acordo com as “antigas” orientações.

As alterações IA implementadas em 2025, deverão ser submetidas às autoridades competentes até 14 de janeiro de 2026, com enquadramento nas “antigas” orientações das alterações.

## Perguntas e respostas

**19) Gostaria de perguntar, em relação ao anexo das Orientações, na parte da Substância Ativa - Q.I.a.1 - Fabrico, em relação à alínea (c), que introduz esta nova categoria específica para aditamento de fabricantes de matérias-primas ou reagentes cuja menção no dossier é necessária, se poderiam contextualizar / justificar melhor a necessidade da introdução desta nova categoria e se poderiam dar um exemplo de situação em que será necessária/obrigatória a menção no dossier a fabricantes de matérias-primas ou reagentes.**

### **Resposta:**

Para efeitos da menção no dossier de AIM a fabricantes de matérias-primas ou reagentes deverá ser tida em consideração a informação constante das seguintes guidelines “CPMP-Guidelines: “Chemistry of the New Active Substance” and “Chemistry of the Active Substance”. A título de exemplo, a guideline “Chemistry of the Active Substance” refere o seguinte: “The marketing authorisation applicant should propose and justify which substance should be considered as the AS starting material (SM), e.g. incorporated as a significant structural fragment into the structure of the active substance. Non-isolated compounds are not considered appropriate to be selected as starting materials. The name and address of the starting material manufacturers should be provided”.



## Perguntas e respostas

**20) Para submissão de** agrupamentos de alterações tipo IA submetidos para várias AIM de procedimentos puramente nacionais e de acordo com o novo Regulamento e a **Q&A 4.6 do documento CMDh/132/2009, Rev.63 (October 2024)** disponível no CMDh:

**4.6. *Is it possible to group type IA variations for a CP and a DCP or a purely national product in a super-grouping?***

***Answer: ... If several purely national marketing authorisations from just one member state are included in one variation application this is not a super-grouping but a grouping of purely national marketing authorisations acc. to Art. 13d (2) of Regulation (EU) 1234/2008 as amended.***

Neste sentido, pela última frase (destacada a negrito), o nosso entendimento é que para submissões de alterações tipo IA comuns a várias AIMs puramente nacionais (Portugal), do mesmo titular de AIM e submetidas apenas ao Infarmed, I.P. deverão ser submetidas como grupos e não supergrupos.

### **Resposta:**

Confirma-se o entendimento. A submissão de alterações tipo IA comuns a várias AIMs puramente nacionais (Portugal), do mesmo titular de AIM e submetidas apenas ao Infarmed, I.P. deverão ser submetidas como grupos.

# OBRIGADO

---

