

Cátia Filipa de Melo Madail

Regulamento europeu de alterações aos termos da AIM: tipificação e documentação de qualidade farmacêutica

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João José Martins Simões Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Filipa de Melo Madail, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008108395, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

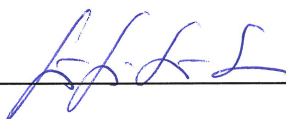
Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

A aluna,

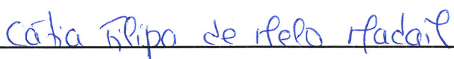
(Cátia Filipa de Melo Madail)

O Tutor,



(Professor Doutor João José Martins Simões Sousa)

A Aluna,



(Cátia Filipa de Melo Madail)

Os meus sinceros agradecimentos:
Ao Professor Doutor João José Martins Simões Sousa,
Aos meus pais e avós,
Ao Ricardo,
A todos os meus amigos e colegas
E a todos os que de alguma forma contribuíram para o meu sucesso.

Obrigada por todo o apoio e compreensão.

ÍNDICE

Resumo	2
Abstract	2
Lista de Abreviaturas	4
1. Introdução.....	5
2. Autorização de Introdução no Mercado.....	7
2.1 Procedimento Centralizado.....	8
2.2 Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo.....	9
2.2.1 Procedimento de Reconhecimento Mútuo.....	9
2.2.2 Procedimento Descentralizado	9
2.3 Procedimento Nacional	10
3. Alterações aos Termos da Autorização de Introdução no Mercado.....	11
3.1 Conjuntura histórica.....	11
3.2 Tipificação de Alterações aos termos da AIM.....	12
3.2.1 Alterações menores de tipo IA	13
3.2.2 Alterações menores de tipo IB.....	13
3.2.3 Alterações maiores de tipo II.....	14
3.2.4 Extensões.....	15
3.2.5 Restrição Urgente de Segurança	16
3.3 Novas Orientações da Comissão Europeia	16
4. Interpretação de Alterações de Qualidade	18
4.1 Introdução	18
4.2 Exemplos de Aplicação	18
1º Exemplo	18
2º Exemplo	19
3º Exemplo	20
4º Exemplo	22
5º Exemplo	23
5. Conclusão.....	25
6. Bibliografia.....	26

Resumo

O medicamento apresenta-se como toda a substância ou associação de substâncias com propriedades curativas ou preventivas de doenças, podendo ser utilizadas ou administradas no ser humano com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico.

Para ser comercializado, o medicamento necessita de uma autorização de introdução no mercado concedida por uma autoridade competente, após um processo de avaliação técnico-científico rigoroso e complexo. Em Portugal, a autorização é concedida pelo INFARMED, I.P., após avaliação da documentação que comprova a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, segundo os requisitos aprovados pela União Europeia. De forma a manter-se sempre atualizado, o medicamento sofre alterações ao longo do tempo. Estas alterações necessitam de uma autorização e, seguindo procedimentos padronizados, são classificadas de alterações aos termos da autorização de introdução no mercado. A legislação estabelece categorias de alterações consoante o nível de risco para a saúde pública e as repercussões na qualidade, eficácia e segurança do medicamento.

O Regulamento das alterações foi, recentemente, alterado pelo Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012 e, desde 4 de agosto de 2013, é aplicável ao Procedimento Nacional. Neste contexto, o novo Regulamento tem levantado diversas dúvidas e divergências na interpretação da legislação por parte do titular da autorização de introdução no mercado, bem como por parte da autoridade competente, o INFARMED, I.P..

Esta monografia apresenta exemplos práticos que revelam uma carência na decisão do atual Regulamento das alterações. Este facto pode levar o titular a ter dúvidas e indecisões no momento do pedido de alteração aos termos da autorização de introdução no mercado. Esta é uma área altamente regulamentada, contudo, é o titular que, frequentemente, indica qual o tipo de alteração a submeter, situação retificada após avaliação sumária.

Abstract

Medicinal product is presented as any substance or combination of substances as having properties for treating or preventing disease or which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring or modifying physiological functions, or to making a medicinal diagnosis.

To be commercialized, a medicinal product needs a marketing authorisation by a competent authority, after a rigorous and complex technical and scientific evaluation process. In Portugal, the marketing authorisation is granted by INFARMED, I.P. after evaluation of the documentation that testifies the quality, safety and efficacy, according to the requirements approved by the European Union. The medicinal product, in order to keep up to date, can be altered over the time. These changes require an authorisation and following standard procedures are classified as variations to the terms of the marketing authorisations. The legislation establishes variations categories depending on the level of risk to public health and the impact in medicinal products' quality, safety and efficacy.

The Regulation of variations to the terms of marketing authorisations was recently altered by Regulation (EU) n. 712/2012 of 3rd August 2012 and since 4th August 2013, is applicable to Portuguese National Procedure. In this context, the new Regulation has raised many doubts and diverse interpretations of legislation by the marketing authorisation holder as well as by the competent authority, INFARMED I.P..

This monograph presents practical examples that reveal a lack decision of the current alterations Regulation. This fact could lead the holder to have doubts and indecisions at the time of submission the variation. This is a highly regulated area but is the holder that often indicates which variation type submit, situation rectified after brief evaluation.

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CE – Comissão Europeia

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CMDh – *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*

CMDv – *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Veterinary*

CP – *Centralised Procedure*

DCP – *Decentralised Procedure*

DPP/DPAV – Dossiê Principal do Plasma/ Dossiê Principal dos Antígenos de Vacinas

EEE – Espaço Económico Europeu

EMA – *European Medicines Agency*

EMA – *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*

EMEs – Estados Membros Envolvidos

EMR – Estado Membro de Referência

FI – Folheto Informativo

ICH – *International Conference Harmonisation*

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MRP – *Mutual Recognition Procedure*

NP – *National Procedure*

RPS – Relatório Periódico de Segurança

UE – União Europeia

I. Introdução

A definição de medicamento é estabelecida pela Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^[1] (alterada pela Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^[2]) e foi transposta para a legislação portuguesa pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto ^[3] (recentemente atualizado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro ^[4]). Define o medicamento como *“toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”*.

O ciclo de vida do medicamento incorpora diversas etapas nomeadamente: a fase de investigação e desenvolvimento, a fase de registo do medicamento e a fase de comercialização ^[5].

A primeira fase decorre desde a descoberta da molécula até ao registo do medicamento consumindo em média, 10 a 12 anos e onde são gastos vários milhões de dólares. Desta fase integram, para além da investigação, o desenvolvimento pré-clínico e clínico. No desenvolvimento pré-clínico são realizados estudos *in vitro* e/ou *in vivo* que visam definir o perfil farmacológico, farmacocinético e toxicológico de novos medicamentos. No desenvolvimento clínico são realizados estudos em seres humanos para avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos (ensaios clínicos de fase I, II, e III). Estes estudos permitem determinar qual a melhor dose a administrar, a frequência dessa administração e os possíveis efeitos adversos do medicamento ^[5].

A fase de registo do medicamento consiste na obtenção, junto da autoridade competente, de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Esta autorização é concedida após um processo de avaliação técnico-científico complexo e rigoroso que é essencial e determinante para garantir a eficácia, qualidade e segurança do medicamento ^[6]. Após a emissão da autorização (fase de comercialização) o titular deve atender aos progressos científicos e técnicos, e zelar para que o medicamento seja sempre fabricado e controlado segundo métodos científicos e técnicos geralmente aceites, atualizados ao estado da arte e em concordância com os dados de registo autorizados.

Deve, também, proceder aos estudos clínicos de fase IV e à monitorização da segurança de utilização do medicamento submetendo, periodicamente, à autoridade competente Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) que compilam e analisam toda a informação recolhida a partir dos utilizadores^[7].

O medicamento, de forma a manter-se sempre atualizado, sofre alterações ao longo do tempo. Estas alterações necessitam de ser autorizadas pela autoridade competente, seguem procedimentos padronizados e são classificadas de Alterações aos Termos da AIM^[7]. Segundo o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão^[8] (alterado pelo Regulamento n.º 712/2012 da Comissão^[9]) *“as alterações dos medicamentos podem ser classificadas em diferentes categorias, consoante o nível de risco para a saúde pública ou a saúde dos animais e as repercussões na qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão”*.

Na sequência da publicação do Regulamento n.º 712/2012 da Comissão^[9], a Comissão Europeia procedeu à adoção de novas orientações sobre a categorização das alterações, os procedimentos aplicáveis e a documentação necessária. Desta forma, as orientações refletem as modificações introduzidas pelo Regulamento e incluem as novas categorias de alterações que retratam a adaptação ao progresso técnico-científico, à legislação e à experiência adquirida.

2. Autorização de Introdução no Mercado

Qualquer medicamento, antes de entrar no mercado europeu, necessita de uma AIM atribuída por um qualquer Estado-membro¹. As exceções referem-se aos medicamentos de fórmula magistral e de fórmula oficial, medicamentos destinados a investigação e desenvolvimento, e os produtos intermédios e do sangue total ou derivados^[1].

Na Europa, o conceito de AIM nasce em janeiro de 1965 com a publicação da Diretiva 65/65/CE^[10] como resposta à tragédia da talidomida na década de 60. Nesse período, milhares de crianças nasceram com malformações congénitas (focomelia) em consequência da toma de talidomida pelas mães, durante a gravidez, para controlar as náuseas e os vômitos^[11]. Esta diretiva define a estrutura básica da avaliação e concessão de uma AIM, definindo no artigo 3.º que *“nenhuma especialidade farmacêutica pode ser colocada no mercado de um Estado-membro sem que uma autorização tenha sido previamente concedida pela autoridade competente desse Estado-membro”*. Introduce, também, os conceitos e a estrutura do Folheto Informativo (FI) sendo, por essa razão, considerada a base da legislação europeia do medicamento.

Para a obtenção de uma AIM, as autoridades nacionais (INFARMED, I.P. ou Autoridades Competentes de cada um dos Estados membros) ou Europeias (EMA – *European Medicines Agency*) devem assentar a sua avaliação exclusivamente em critérios científicos e objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento tendo como objetivo essencial a proteção da saúde pública, independentemente de quaisquer considerações de carácter económico ou outro^[3].

Cada AIM tem associada um titular, o titular de AIM, que deverá obrigatoriamente estar estabelecido na Comunidade e atuar como representante legal e responsável pela mesma^[1]. As AIMS obtidas na Comunidade têm a validade de 5 anos, ao fim dos quais deverão ser renovadas. Esta renovação é normalmente válida por um período indeterminado a menos que a Autoridade Competente entenda que, por motivos de farmacovigilância, nomeadamente a exposição de um número insuficiente de doentes ao medicamento em causa, exija uma nova renovação ao fim de cinco anos adicionais^[12].

¹ Todos os países pertencentes à União Europeia, acrescido de Liechtenstein, Noruega e Islândia.

No contexto europeu, existem quatro tipos de procedimentos para obtenção de uma AIM:

1. Procedimento Centralizado (CP);
2. Procedimento Descentralizado (DCP);
3. Procedimento de Reconhecimento Mútuo (MRP);
4. Procedimento Nacional (NP).

O Procedimento Centralizado, o Procedimento Descentralizado e o Procedimento de Reconhecimento Mútuo integram os processos comunitários que permitem uma avaliação de forma concertada entre os Estados membros da UE e a Comissão Europeia constituindo o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos.

2.1 Procedimento Centralizado

Introduzido pelo Regulamento n.º 2309/93 do Conselho ^[13] o procedimento centralizado viu o seu funcionamento melhorado com a implementação do Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho ^[14], que estabelece um procedimento comunitário para a autorização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (EMA) substituindo, assim, a inicial Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA).

No procedimento centralizado os requerentes submetem à EMA um pedido de AIM que é avaliado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*). Este é responsável pela emissão dos pareceres da Agência relativos a quaisquer questões referentes à admissibilidade dos processos, à concessão, à alteração, à suspensão ou à revogação da AIM de medicamentos para uso humano, bem como de questões referentes à farmacovigilância ^[14]. Uma AIM aprovada por este procedimento trata-se de uma AIM única e válida para todos os Estados membros.

De acordo com o regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho ^[14] é obrigatória a aprovação por este procedimento de alguns produtos, nomeadamente: medicamentos de biotecnologia, medicamentos veterinários utilizados como potenciadores de rendimento, medicamentos para uso humano que contenham uma substância ativa nova e medicamentos órfãos. O pedido de AIM por procedimento centralizado pode também ser opção do requerente em conformidade com o disposto no regulamento.

2.2 Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo

Tendo em conta a cooperação que se pretende entre as autoridades do medicamento europeias o Procedimento Descentralizado e de Reconhecimento Mútuo assentam no pressuposto de que a avaliação de um medicamento, feita por qualquer um dos Estados membros, é válida e reconhecida por outro Estado-membro.

2.2.1 Procedimento de Reconhecimento Mútuo

O Procedimento de Reconhecimento Mútuo foi introduzido na legislação pela Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^[1] que prevê a necessidade de uma AIM válida num Estado-membro para que se possa iniciar um pedido por MRP.

Assim, o primeiro passo consiste na obtenção de uma AIM num Estado-membro, o Estado Membro de Referência (EMR), que procede à primeira avaliação na UE e aprova o medicamento a nível nacional. O objetivo deste procedimento passa por facilitar a autorização de um mesmo produto em dois ou mais Estados membros sob as mesmas condições.

Antes de apresentar o pedido de AIM por MRP o titular deve informar o EMR de que irá ser apresentado um pedido e deve solicitar a elaboração de um relatório de avaliação sobre o medicamento em causa ou, se necessário, a atualização do relatório de avaliação existente. O EMR dispõe de 90 dias para preparar ou atualizar o relatório e, posteriormente, envia-o aos Estados Membros Envolvidos (EMEs) que tomam uma decisão ^[1].

Após a conclusão do procedimento uma nova AIM é obtida nos EMEs.

2.2.2 Procedimento Descentralizado

O Procedimento Descentralizado foi introduzido na legislação pela Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^[2] e difere do Procedimento de Reconhecimento Mútuo por não impor a existência prévia de uma AIM aprovada num Estado-membro. Através deste procedimento ocorre uma avaliação simultânea em vários EMEs sendo um deles escolhido, pelo requerente, como o EMR. Este procedimento apresenta consideráveis vantagens em relação ao Procedimento Centralizado, uma vez que o requerente pode escolher quais os Estados membros onde pretende obter a AIM.

As cópias do dossiê de AIM são submetidas em simultâneo às várias autoridades competentes dos países em questão e o EMR coordena o processo de avaliação entre os vários Estados. No final do procedimento são obtidas AIM nacionais no EMR e nos EMEs.

O grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – Humanos (CMDh – *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*) foi criado oficialmente com a revisão da legislação (Diretiva 2004/27/CE que alterou a Diretiva 2001/83/CE) e permite a avaliação de questões relacionadas com a AIM de um medicamento em dois ou mais Estados membros de acordo com o procedimento de reconhecimento mútuo e descentralizado. O CMDh é composto por um representante de cada Estado-membro, incluindo Noruega, Islândia e Liechtenstein, nomeado por períodos renováveis de 3 anos ^[2].

2.3 Procedimento Nacional

O Procedimento Nacional é útil no caso de se pretender a aprovação de um medicamento para colocar, apenas, no mercado de um Estado-membro. Neste procedimento os intervenientes são o requerente da AIM e a autoridade competente nacional (no caso de Portugal, o INFARMED, I.P.). A instrução do processo do pedido de AIM por Procedimento Nacional está contemplada no Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto ^[3], que estabelece o regime jurídico a que obedece a AIM de medicamentos de uso humano.

Desde janeiro de 1998 as empresas estabelecidas em mais do que um país da Comunidade ou legalmente relacionadas entre si (filiais) passaram a ter de seguir procedimentos europeus para registo do mesmo medicamento noutros países da Comunidade. As autoridades nacionais competentes de cada Estado-membro são responsáveis por conceder AIM para medicamentos a comercializar nos seus respetivos Estados.

3. Alterações aos Termos da Autorização de Introdução no Mercado

3.1 Conjuntura histórica

O procedimento de análise dos pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado foi estabelecido, em 1995, pelo Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão ^[15] e pelo Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão ^[16]. Desta forma surgiu a classificação inicial das alterações, distinguindo-se as alterações menores (de tipo I) e as alterações maiores (de tipo II).

Com a experiência prática adquirida e com a publicação da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^[1] e da Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ^[17] houve necessidade de elaborar um procedimento de notificação, simples e rápido, que permitisse a introdução de determinadas alterações sem necessidade de uma avaliação prévia pelo Estado-membro de referência. Desta forma surge o Regulamento n.º 1084/2003 da Comissão ^[18] que realçava a importância de definir com exatidão o tipo de alteração menor para o qual não era exigida uma avaliação prévia. Paralelamente foi publicado o Regulamento n.º 1085/2003 da Comissão ^[19] que adotava procedimentos harmonizados e estabelecia a necessidade de um procedimento de notificação para a introdução de alterações menores na ausência de uma avaliação prévia pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA). Em ambos os regulamentos é melhorada a classificação das alterações nascendo o conceito de alteração menor de tipo IA e de tipo IB.

Tendo por base a experiência prática de aplicação dos regulamentos supracitados e tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho ^[14], foi necessário proceder à revisão dos mesmos de forma a tornar o quadro normativo mais simples, claro e flexível. Assim, surge o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] com o objetivo de reduzir os encargos administrativos para as autoridades e indústria farmacêutica, de adaptar e integrar novos conceitos ICH (*International Conference Harmonisation*) e de conduzir a uma harmonização europeia no processamento de alterações. Publicado no Jornal Oficial da União Europeia a 12 de dezembro de 2008, o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] era aplicável a todos os pedidos de alteração aos termos da AIM por Procedimento Centralizado e Reconhecimento Mútuo/Descentralizado a partir de 1 de janeiro

de 2010. As alterações submetidas por Procedimento Nacional ficaram excluídas do âmbito do Regulamento continuando a estar sujeitas às regras nacionais de cada Estado-membro.

Com o objetivo de acomodar a aplicação do Regulamento ao Procedimento Nacional, a Comissão Europeia lançou, em 2012, uma proposta de revisão da *Guideline* das alterações contemplando o progresso científico, a clarificação das classificações existentes (redação mais clara), a introdução de classificações decorrentes de recomendações ao abrigo do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] (Recomendações relativas a alterações não previstas) e a modificação de seções relacionadas com alterações da Farmacovigilância. Em consequência da mesma foi aprovado o Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão ^[9] que apresenta um quadro normativo comum para as alterações aos termos de AIMS submetidas por Procedimento Centralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado e por Procedimento Nacional.

3.2 Tipificação de Alterações aos termos da AIM

Uma AIM estabelece as condições em que a comercialização de um medicamento é autorizada na UE. A autorização é composta por uma decisão que concede a autorização de introdução no mercado e por um dossiê técnico com os dados apresentados pelo requerente em conformidade com o exigido na legislação. O regulamento relativo às alterações rege os procedimentos para a alteração da decisão que concede a AIM e do dossiê técnico.

Segundo o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] as categorias de alterações são estabelecidas consoante o nível de risco para a saúde pública e as repercussões na qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Assim, encontram-se estabelecidas as seguintes categorias:

- Alterações menores de tipo IA;
- Alterações menores de tipo IB;
- Alterações maiores de tipo II;
- Extensões;
- Restrições urgentes de segurança.

3.2.1 Alterações menores de tipo IA ^{[8], [9]}

Uma alteração menor do tipo IA é “qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento sejam pouco significativas ou inexistentes”, não necessitando, por isso, de uma aprovação prévia. Estas alterações baseiam-se no sistema “Do and Tell – Atuar e Informar” devendo ser notificadas pelo titular no prazo máximo de 12 meses após a implementação da alteração ou imediatamente após a implementação da alteração, no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata (tipo IA_{IN}) para efeitos de controlo permanente do medicamento.

No pedido de uma alteração de tipo IA por Procedimento de Reconhecimento Mútuo, o titular de AIM envia, em simultâneo, a notificação para todas as autoridades competentes envolvidas. O EMR procede à análise e, no prazo de 30 dias, informa o titular e os EMEs da sua decisão. Caso a alteração exija a modificação da decisão que concede a AIM, todos os EMEs devem atualizar essa informação, no prazo de seis meses, após a receção do resultado da análise enviado pelo EMR.

No caso da análise de alterações de tipo IA por Procedimento Nacional, a autoridade competente nacional procede à análise da notificação e, no prazo de 30 dias, informa o titular do resultado da sua análise. Se a alteração exigir a modificação da decisão que concede a AIM, a autoridade competente nacional deve atualizar essa informação, no prazo de seis meses, após a data de informação do titular sobre o resultado da análise.

No Procedimento Centralizado, o pedido de alteração é dirigido à EMA que analisa a notificação, sem o envolvimento do relator do medicamento em causa, e no prazo de 30 dias informa o titular do resultado da sua avaliação. Se o resultado for favorável e a alteração afetar os termos da decisão da Comissão Europeia que concede a AIM, a EMA deve informar a CE e transmitir a documentação revista. Nesse caso, a CE deve, no prazo máximo de 12 meses, atualizar a decisão que concede a AIM.

3.2.2 Alterações menores de tipo IB ^{[8], [9]}

Uma alteração menor de tipo IB é definida, pelo regulamento das alterações, como “qualquer alteração que não constitua uma alteração menor de tipo IA, nem uma alteração maior de tipo II, nem uma extensão”. Neste tipo de alterações é obrigatória uma notificação antes da execução da alteração. Para tal, o titular deve aguardar 30 dias, antes de executar a alteração,

de forma a assegurar que a notificação é considerada aceite pelas autoridades competentes. O procedimento “Informar, aguardar, atuar” é a base deste tipo de alterações.

As notificações de alterações de tipo IB devem ser apresentadas pelo titular simultaneamente a todos os Estados membros envolvidos, à autoridade competente nacional ou à EMA, conforme o adequado.

Após a receção de uma notificação de tipo IB, a autoridade competente (EMR/ autoridade nacional/EMA) analisa a proposta e considera a notificação válida. Estas alterações são avaliadas no prazo de 30 dias, a contar da data de aviso de receção de uma notificação válida, e são consideradas aceites caso não seja enviado ao titular um parecer desfavorável nesse período. Caso a autoridade competente (EMR/autoridade nacional/EMA) considere que a notificação não pode ser aceite deve notificar o titular (e as autoridades competentes dos EMEs no caso de MRP) mencionando os fundamentos do seu parecer desfavorável. Após a receção do parecer desfavorável o titular dispõe de 30 dias para enviar à autoridade competente (todas as autoridades competentes/autoridade nacional/EMA) uma notificação alterada, por forma a atender devidamente aos fundamentos invocados no parecer. Se o titular não alterar a notificação esta é considerada indeferida por todas as autoridades competentes, e nos casos em que é enviada a notificação alterada, a autoridade competente (EMR/ autoridade nacional/EMA) dispõe de mais 30 dias para proceder à respetiva avaliação e informar o titular da decisão final.

Caso a alteração exija a modificação da decisão que concede a AIM, todos os EMEs/autoridade nacional/EMA devem atualizar essa decisão.

3.2.3 Alterações maiores de tipo II ^[8], ^[9]

Uma alteração maior de tipo II é definida como *“qualquer alteração que não constitua uma extensão e possa ter repercussões significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento”*. Por essa razão, este tipo de alterações exige uma aprovação pertinente da autoridade competente antes da execução da mesma.

No processo de aprovação prévia de alterações de tipo II por Procedimento de Reconhecimento Mútuo o titular deve enviar, em simultâneo, a todas as autoridades competentes um pedido que preencha os requisitos previstos no regulamento. Após a receção do pedido, a autoridade competente do EMR acusa a receção de pedido válido e comunica ao titular e às restantes autoridades competentes que o procedimento tem início. No prazo de

60 dias, a autoridade competente do EMR deve elaborar um relatório de avaliação e formular uma decisão. Para tal, pode solicitar ao titular o envio de informações suplementares ficando o procedimento suspenso até a receção dessas informações. O prazo definido pode ser reduzido pelo EMR, tendo em conta a urgência da questão e em especial por questões de segurança, ou poderá ser prorrogado para 90 dias. Após a receção do relatório de avaliação e da decisão, os EMEs devem, no prazo de 30 dias, reconhecer a decisão e informar o EMR. Este deve, seguidamente, informar o titular e as restantes autoridades competentes da aceitação ou do indeferimento da alteração.

O pedido de alterações de tipo II por Procedimento Nacional e por Procedimento Centralizado apresentam um calendário semelhante ao do Procedimento de Reconhecimento Mútuo. Assim, o titular envia à autoridade competente (nacional/EMA) o pedido de alteração que é aceite caso preencha os requisitos previstos. Seguidamente, a autoridade competente (nacional/EMA) dispõe de 60 dias para emitir um parecer relativo ao pedido. Este período pode ser reduzido ou alargado (90 dias) e pode ser suspenso caso a autoridade competente nacional ou o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CMDh) ou o Comité dos Medicamentos Veterinários (CMDv) solicitem ao titular o envio de informações suplementares. A autoridade competente nacional dispõe de 30 dias, após a conclusão da avaliação, para informar o titular da aceitação ou indeferimento da alteração, enquanto a EMA, depois do CMDh ou do CMDv adotarem um parecer, dispõe de 15 dias para informa o titular da decisão final.

3.2.4 Extensões

As extensões das autorizações de introdução no mercado são alterações constantes do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] e que cujos pedidos são avaliados ao abrigo do procedimento utilizado para a AIM inicial. Uma extensão pode ser objeto de uma nova AIM ou ser incluída na respetiva AIM inicial.

Os pedidos de extensão devem ser apresentados a todos os EMEs, à autoridade competente nacional ou à EMA, conforme adequado. A avaliação da extensão é realizada recorrendo aos procedimentos de obtenção de uma AIM, ou seja, após a receção de um pedido de extensão ao abrigo do Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou do Procedimento Descentralizado, este é tratado em conformidade com a Diretiva 2001/82/CE ^[17] ou a Diretiva 2001/83/CE ^[1]. No caso de um pedido de extensão ao abrigo do

Procedimento Centralizado, a EMA procede de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 [14].

3.2.5 Restrição Urgente de Segurança

A definição de Restrição Urgente de Segurança é abreviada no Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão [9] como “*uma alteração transitória dos termos da autorização da introdução no mercado em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento*”. O artigo 22.º prevê que, em caso de risco para a saúde pública, saúde dos animais ou para o ambiente o titular adote por sua própria iniciativa restrições urgentes de segurança. Estas devem ser notificadas de imediato a todos os EMEs, à autoridade nacional ou à EMA (consoante o caso). Caso não sejam levantadas objeções no espaço de 24 horas após a receção da referida informação, as restrições urgentes de segurança são consideradas aceites.

As Restrições Urgentes de Segurança podem, também, partir das autoridades competentes ou, no caso de AIM por Procedimento Centralizado, da Comissão Europeia. Nestes casos, o titular apresenta o respetivo pedido de alteração no prazo de 15 dias após a data de início dessa restrição.

3.3 Novas Orientações da Comissão Europeia

A entrada em vigor do novo regulamento das alterações aos termos da AIM, o Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão [9], conduziu a CE à elaboração de orientações sobre a categorização das alterações, os procedimentos aplicáveis e a documentação a apresentar. Estas orientações incluem as novas categorias de alterações que refletem a adaptação ao progresso técnico-científico, à legislação e à experiência adquirida com a aplicação da atual *Guideline* das alterações. As orientações foram publicadas no Jornal Oficial da União Europeia e entraram em vigor a 4 de agosto de 2013, coincidindo com a data estabelecida para a entrada em vigor de todas as modificações introduzidas pela revisão do Regulamento das Alterações.

No processo de classificação de alterações deve ser utilizada a lista de classificações constante do anexo das Orientações da CE. Além disso, podem ser utilizadas outras ferramentas, nomeadamente o anexo II do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão [8] (define genericamente alterações de tipo IA e de tipo II), as Recomendações do CMDh e do

CMDv para classificação de alterações não previstas ao abrigo do artigo 5.º, a lista da CMDh relativa a Questões e Respostas para o pedido de alterações de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] (*CMDh Q&A list for the submission of variations according to Commission regulation (EC) 1234/2008*) e o contato prévio com o EMR ou a autoridade competente nacional.

O anexo das Orientações da CE estabelece uma classificação estruturada em categorias principais, designadamente:

- A- Administrativas;
- B- Qualidade;
- C- Segurança, Eficácia e Farmacovigilância;
- D- DPP/DPAV (alterações dos dossiês principais do plasma e dos antígenos de vacinas).

Estabelece, também, as tipificações possíveis:

- Alteração de tipo IA e IA_N onde se institui as condições a serem verificadas e a documentação a submeter;
- Alterações de tipo II;
- Alterações de tipo IB listadas como exemplo na *Guideline*, classificadas como de tipo IB após procedimento de recomendação artigo 5.º ou listadas como tipo IA para as quais não são cumpridas condições e que não estão classificadas como alterações de tipo II;
- Alterações não previstas na *Guideline*, classificadas como alteração de tipo z, que podem ser classificadas como IB ou II dependendo do impacto na Qualidade, Segurança e Eficácia.

4. Interpretação de Alterações de Qualidade

4.1 Introdução

O medicamento, como já referido, sofre alterações ao longo do tempo que necessitam de ser autorizadas pela autoridade competente.

Neste capítulo, são apresentados alguns exemplos práticos de alterações aos termos de AIM que, apesar de tipificadas, são suscetíveis a divergência de opinião entre o titular de AIM e a autoridade competente.

4.2 Exemplos de Aplicação

Iº Exemplo

O titular de AIM de um medicamento A, cuja forma farmacêutica são comprimidos de libertação imediata, pretende otimizar o seu processo de fabrico. O processo baseia-se na técnica de granulação por via húmida que contempla várias etapas, nomeadamente, a mistura dos componentes, o humedecimento, a granulação, a secagem, a calibração do granulado e, por fim, a compressão para obtenção dos comprimidos.

Para otimizar o processo, o titular de AIM pretende modificar o processo de secagem que utiliza, substituindo a estufa por um processo de secagem por leito fluído, que apresenta uma grande vantagem ao evitar a decomposição térmica das partículas. Além disso, o titular apercebeu-se que o tempo de mistura definido na AIM inicial podia ser ligeiramente aumentado (5 a 10 segundos) de forma a melhorar a rentabilidade do processo de mistura.

O titular deve, desta forma, submeter as devidas alterações à autoridade competente. Estas inserem-se nas alterações ao processo de fabrico do produto acabado, nomeadamente, nas alterações menores do processo de fabrico. A alteração menor do processo de fabrico é tipificada como alteração de tipo IA, contudo reúne uma vasta lista de requisitos a obedecer pois é difícil definir o conceito de “menor”. O aumento do tempo de mistura não é uma alteração que exija especial cautela, uma vez que a diferença é pouco significativa e, entre as alterações possíveis, pode ser classificada como menor. Contudo, a alteração no processo de secagem pode ser alvo de discórdia por parte da autoridade competente, caso esta considere que a alteração do processo tenha repercussões significativas na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, exigindo ao titular uma alteração de tipo II.

Efetivamente, o termo *menor* pode conduzir a dificuldades na tipificação das alterações ao processo de fabrico, pois nem sempre a interpretação do titular é a mesma da autoridade competente. Dessa forma, o titular tentará sempre esta alteração (tipo IA) enquanto encontrar lacunas nas condições que são exigidas para se submeter uma alteração menor. Um exemplo desta situação é o facto de, nas Orientações anteriores, aquando da atribuição de uma alteração menor do processo de fabrico, uma das condições indicava que o medicamento em causa não podia ser um medicamento biológico/imunológico nem à base de plantas e, com as novas Orientações, esta condição é alterada informando agora o titular que, para além do medicamento em questão não poder ser biológico/imunológico nem à base de plantas, a alteração menor diz respeito apenas a uma forma de dosagem oral sólida de libertação imediata/suspensão oral. Este acrescento resultou certamente de diversas discussões em torno do conceito menor e permite, neste momento, a um titular de uma AIM de um medicamento de libertação prolongada saber que não pode submeter este tipo de alteração porque não irá cumprir esta condição.

2º Exemplo

A autorização de introdução no mercado de um xarope P (70 ml de xarope em frasco de 75 ml) tem estabelecida a existência de dois fornecedores (A e B) de dispositivos de acondicionamento primário (frasco e tampa). Devido à crise financeira, o fornecedor A atinge a insolvência e o titular passa a contar apenas com o outro fornecedor.

Perante esta situação, o titular é obrigado a informar a autoridade competente do sucedido, anulando a existência desse fornecedor do dossiê de AIM. Para tal, o titular deve submeter uma alteração aos termos da AIM suprimindo o fornecedor de dispositivos de acondicionamento. Esta alteração está tipificada como alteração de tipo IA mas obriga a que, com a supressão do fornecedor, não haja supressão dos componentes ou dos dispositivos de acondicionamento, ou seja, mesmo com a anulação deste fornecedor o titular deve dispor de outro fornecedor que garanta todos os componentes/dispositivos necessários para o acondicionamento correto do medicamento.

Todavia, o fornecedor B, devido à compra de novos equipamentos, deixa de produzir frascos de 75 ml passando a produzir frascos de material equivalente e mais resistente mas com uma capacidade de 80 ml. Com esta mudança, o titular é obrigado a submeter uma

alteração aos termos da AIM, contudo esta situação exige um olhar crítico sobre as possíveis consequências da alteração.

O titular de AIM do xarope deve submeter à autoridade uma alteração da forma ou das dimensões do recipiente no que diz respeito aos medicamentos não esterilizados. Esta alteração está tipificada como alteração de tipo IA. No entanto, apresenta três condições que são essenciais para a sua aplicação. Assim, o titular pode alterar a forma ou as dimensões do acondicionamento primário mas tem de garantir a mesma composição quantitativa ou qualitativa do recipiente. Da mesma forma, a alteração não pode afetar o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado e, caso exista alguma alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, são exigidos estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as orientações aplicáveis.

Com base nas condições referidas é necessário ter uma atenção especial no caso do xarope P uma vez que, apesar dos frascos apresentarem a mesma composição, o volume do frasco não é o mesmo e o espaço vazio acima do xarope será maior nos novos frascos. Este facto poderá afetar a estabilidade do xarope levando a autoridade competente a recusar uma possível alteração de tipo IA e a exigir uma alteração de tipo II por a alteração das dimensões dos frascos poderem ter repercussões significativas na segurança e na estabilidade do xarope. Efetivamente, este é outro exemplo de uma alteração que pode ser alvo de debate entre o titular e a autoridade competente, pois apesar de poderem existir estudos de estabilidade a autoridade pode considerar que a alteração afeta a utilização, a segurança ou a estabilidade do xarope.

3º Exemplo

Um titular de AIM de um medicamento B cuja forma farmacêutica são cápsulas de libertação prolongada pretende transferir o local de fabrico do medicamento (Porto) para outras instalações nacionais (Coimbra). O novo local de fabrico contemplará toda a cadeia de fabrico do medicamento, ou seja, a produção do produto a granel, o acondicionamento primário e secundário, o controlo analítico e a libertação dos lotes. Desta forma, o titular necessita de introduzir todas estas alterações na AIM do medicamento.

As alterações ao nível do fabrico do produto acabado contemplam vários tópicos que permitem uma maior abrangência das situações. Assim, o titular do medicamento B deve começar por submeter um pedido relativo ao aditamento de um local onde se realizam

processos de fabrico com exceção de libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento primário e secundário de medicamentos não esterilizados. Esta alteração não contempla condições a serem preenchidas mas aponta a documentação a entregar com o pedido de alteração. Desta documentação fazem parte a autorização de fabrico do medicamento em causa, o certificado de boas práticas de fabrico (BPF), dados dos lotes utilizados nos estudos de validação bem como dados de análise dos lotes que simulem o processo de produção, a retificação do dossiê da AIM, e outros documentos que são dependentes da forma farmacêutica do produto. Este tipo de alteração não é suscetível a dúvidas e está tipificada como alteração de tipo IB.

Paralelamente, o titular do medicamento B necessita de submeter outras alterações, uma vez que, o local de fabrico que quer propor vai, também, ser responsável pelo acondicionamento primário e acondicionamento secundário. Assim, submete duas alterações tipificadas como alterações de tipo IA_{IN} que permitem a substituição ou o aditamento do local de acondicionamento primário e secundário. As condições exigidas neste tipo de alteração estão preenchidas, uma vez que o local proposto dispõe de autorização de fabrico, de certificado de BPF e do facto do medicamento em causa não ser esterilizado nem ser um medicamento biológico/imunológico.

O titular pretende que o local proposto para a transferência do local de fabrico seja responsável, também, pela libertação de lotes e, neste caso, é necessário submeter uma alteração ao nível do importador, dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade do produto acabado. Assim, deve ser apresentada uma alteração que permita o aditamento de um fabricante responsável pela libertação dos lotes incluindo os ensaios/controlo de lotes. Esta alteração está tipificada como alteração de tipo IA_{IN} desde que o fabricante responsável pela libertação dos lotes bem como o local de ensaios/controlo de lotes estejam estabelecidos na EU ou no EEE, o local de fabrico esteja devidamente autorizado e o medicamento em causa não seja um medicamento biológico/imunológico.

Com a transferência do local de fabrico, o titular de AIM não pretende alterar o processo de fabrico do produto acabado. O novo local irá reproduzir na íntegra todos os procedimentos já definidos e aprovados na AIM.

Contudo, o novo local de fabrico vai obrigar a uma alteração do tamanho de lote do medicamento B. O aumento necessário será de cinco vezes em relação ao tamanho de lote aprovado. Com base no processo de fabrico e no facto de não se tratar de um medicamento biológico/imunológico, é possível inserir esta alteração na alteração que contempla o aumento

do tamanho de lote até dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado. Esta alteração é tipificada como alteração de tipo IA mas requer um vaso conjunto de condições a preencher. Neste caso, todas as condições são preenchidas com exceção da segunda, que indica que a alteração diz respeito a formas farmacêuticas orais de libertação imediata convencionais e a formas farmacêuticas líquidas não esterilizadas. No exemplo retratado temos cápsulas de libertação prolongada que não se inserem nesta condição.

Perante tal situação, o titular de AIM pode tentar submeter uma alteração *unforeseen* de tipo IB, ou seja, uma alteração listada como tipo IA mas para a qual não são cumpridas todas as condições. Contudo, a autoridade competente pode considerar que o processo de fabrico de cápsulas de libertação prologada é um processo complexo e exigir ao titular uma alteração de tipo II. Este é um aspeto que pode causar discussão entre o titular e a autoridade, uma vez que não é explícito o conceito “processo de fabrico complexo” que permite a tipificação da alteração do tamanho de lote como alteração de tipo II.

4º Exemplo

Um fabricante de uma substância ativa D pretende alterar a via de síntese de forma a reduzir a toxicidade associada à utilização de solventes orgânicos.

Os solventes orgânicos são amplamente utilizados na indústria farmacêutica ao nível da síntese de substâncias ativas e de excipientes mas nem sempre é possível a remoção completa durante o processo de fabrico. Assim, os fabricantes devem reduzir a utilização destes compostos ou substituí-los por solventes menos tóxicos.

As Orientações precedentes ao Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] permitiam inserir esta alteração (solvente menos tóxico) na alteração menor do processo de fabrico da substância ativa sendo, dessa forma, tipificada como uma alteração de tipo IB. A tipificação obrigava à satisfação de algumas condições, nomeadamente, o perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou as propriedades físico-químicas da substância ativa não podiam sofrer alteração; a substância ativa não podia ser de origem biológica e a via de síntese não podia ser alterada, ou seja, todos os produtos intermédios deveriam permanecer inalterados.

Com a entrada em vigor do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ^[8] a alteração menor ao processo de fabrico da substância ativa obteve uma nova tipificação passando a ser tipificada de alteração de tipo IA. Contudo, com a alteração da tipificação mais condições foram inseridas e outras foram especificadas. Tal facto aconteceu com a condição

que estabelecia que a via de síntese não podia ser alterada. Além dos produtos intermédios permanecerem inalterados a condição passou a incluir a impossibilidade de serem utilizados reagentes, catalisadores ou solventes novos no processo. Desta forma, a alteração pretendida pelo fabricante deixa de cumprir esta condição não podendo ser considerada de tipo IA.

Perante tal situação, o titular pode tentar submeter uma alteração *unforeseen* de tipo IB, uma vez que uma das condições não é cumprida, contudo a autoridade competente pode considerar que a substituição do solvente tem repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento e exigir ao titular uma alteração de tipo II. De facto, o titular pode preferir submeter de imediato uma alteração de tipo II com receio de ver recusada a *unforeseen* de tipo IB porém, e como o fator monetário tem sempre importância, o titular tentará uma alteração menor enquanto não encontrar objeções nas condições exigidas pela alteração.

5º Exemplo

O titular de AIM de uma solução injetável S pretende submeter à autoridade competente um pedido de extensão do prazo de validade. O medicamento em causa tem uma validade aprovada de 12 meses, contudo o titular dispõe, atualmente, de dados de validade de 18 meses. Desta forma, o titular pretende uma extensão do prazo de validade apoiado em dados de tempo real (*long term*).

Consultando as Orientações, este tipo de alteração encontra-se bem tipificado nas alterações de estabilidade ao nível do produto acabado. Assim, o titular deve submeter à autoridade um pedido de extensão do prazo de validade do produto acabado ao nível da embalagem fechada sendo, esse pedido, sustentado por dados em tempo real. Esta alteração está tipificada como alteração de tipo IB exigindo assim uma aprovação pela autoridade competente.

Todavia, não tem interesse para o titular submeter uma alteração, hoje, e daqui por seis meses pedir novamente a extensão do prazo de validade do medicamento S. Assim, existem *guidelines* que permitem a extrapolação do prazo de validade permitindo ao titular submeter apenas uma alteração com o prazo máximo permitido. A *Guideline Stability QIE – Evaluation of Stability Data* ^[20] descreve quando e como a extrapolação pode ser considerada na proposta de um período de reensaio para substância ativa ou no prazo de validade (*shelf life*) para o produto acabado que se estende para além do período abrangido pelos dados dos

estudos de estabilidade a longo prazo. A extrapolação ao período de reensaio ou ao prazo de validade pode ser proposta caso não sejam observadas alterações significativas nos ensaios de envelhecimento acelerado. Segundo a *guideline* pode ser proposto um aumento até duas vezes, contudo esse aumento não pode ser superior a 12 meses. Por exemplo, num prazo de validade de 6 meses um titular pode propor o dobro (18 meses) e num prazo de validade de 12 meses pode pedir mais 12 meses (24 meses), mas num prazo de validade inicial de 24 meses o titular só pode pedir mais 12 meses (36 meses).

O titular do medicamento S tem, desta forma, todo o interesse em submeter o pedido de extensão do prazo de validade sustentando-se nos dados de extrapolação.

Com base na análise dos ensaios em tempo real e dos ensaios acelerados não se verificam alterações significativas e, por isso, é possível aplicar a extrapolação. Assim, existindo dados em tempo real de 18 meses o titular pode pedir mais 12 meses, ou seja, 30 meses, de prazo de validade para o medicamento S, quando inicialmente só iria pedir o alargamento para os 18 meses. Perante estes dados, o titular deve submeter à autoridade competente um pedido de extensão de prazo de validade, contudo não é possível a alteração inicial (tipo IB) porque o titular não dispõe dos dados em tempo real dos 30 meses.

Consultando as Orientação, a alteração que se pretende não está contemplada e, por essa razão, não aparece tipificada. Alternativamente, o titular deve submeter uma alteração tipo z que designa alterações não previstas e pode ser classificada como IB ou II dependendo do impacto na Qualidade, Segurança e Eficácia do medicamento. Nesta situação, o titular arriscaria uma alteração z de tipo IB mas a autoridade competente podia discordar exigindo uma de tipo II. O facto de ser um medicamento injetável poderia ser uma das razões apontadas para a recusa da tipificação.

Este é um exemplo do longo caminho percorrido pelas autoridades na elaboração de alternativas à tipificação de alterações não previstas na legislação. De facto, tem sido uma área com particular interesse por parte das autoridades competentes e encontra-se, naturalmente, em constante atualização.

5. Conclusão

O mercado do medicamento é, atualmente, um dos mercados mais regulados. Embora a indústria farmacêutica seja uma das indústrias que mais verbas movimentam em termos mundiais, o processo de pesquisa, desenvolvimento, aprovação e comercialização de um determinado medicamento também assumem um elevado peso financeiro.

A submissão do pedido de alteração aos termos da AIM tem sofrido modificações à medida que a experiência e o progresso científico expõem novos dados e novos pareceres. De facto, a procura por um processo mais simples, claro e flexível tem sido fulcral na evolução da legislação tendo em conta a redução dos encargos administrativos e a adoção de procedimentos harmonizados.

O atual Regulamento das alterações estabelece as disposições relativas à análise da alteração dos termos de todas as AIMS de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários. No contexto nacional, a maioria dos medicamentos teve aprovação por Procedimento Nacional. Com a entrada em vigor do novo Regulamento das alterações surgiram grandes dúvidas e dificuldades na sua interpretação. Reconhecemos essa dificuldade ao nível da tipificação de algumas alterações, já que existem determinadas condições que não são fator de exclusão levando a dúvidas e hesitações. Termos como *alteração menor*, *repercussões significativas* e *parâmetro crítico* são, por si só, alvo de incerteza uma vez que dependem do contexto e, por vezes, de fatores complementares. Será que numa alteração da dimensão de *blisters* para comprimidos revestidos, sendo essa alteração 1 a 2 mm, para cada comprimido, faz sentido a existência de estudos de estabilidade para avaliar a alteração do espaço livre?!

De facto, o Regulamento das alterações apresenta novas tipificações e permite uma abordagem harmonizada ao nível da UE, contudo ainda não é esclarecedor para algumas das tipificações que apresenta e apoia-se em termos generalistas para as caracterizar. Afim de melhor servir o titular, a legislação tem sido alvo de debate e atualização mas, efetivamente, ainda apresenta algumas lacunas que levam a impasses entre o titular e a autoridade competente.

6. Bibliografia

[1] **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. [Acedido a 12 de Março de 2014].

Disponível na Internet:

http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/LEGISLACAO/INTERNACIONAL/2001_83_ce.pdf

[2] **Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** *Jornal Oficial da União Europeia*. [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_pt.pdf

[3] **Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto.** *Legislação Farmacêutica Compilada*. [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf

[4] **Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro.** D.R. 1.ª série, n.º 171. Ministério da Saúde, Lisboa. [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://dre.pt/pdf/isdip/2013/09/17100/0552405626.pdf>

[5] **INFARMED, I.P., Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P..** *INFARMED,I.P.* [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8669942.PDF>

[6] **INFARMED, I.P., Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P..** [Online] [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA

[7] **INFARMED, I.P., Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.** [Online] [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO_INTRODUCAO

[8] **Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro de 2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.** *Jornal Oficial da União Europeia*. [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_pt.pdf

[9] **Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012 que altera o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro de 2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.** *Jornal Oficial da União Europeia*. [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_712/reg_2012_712_pt.pdf

[10] **Diretiva do Conselho de 26 de janeiro de 1965 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas.** *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. [Acedido a 22 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:P:1965:022:0369:0373:FR:PDF>

[11] KIM, J., SCIALLI, A. - Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci.* 122 (2011) 1-6.

[12] **Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro.** D.R. 1.ª série, n.º 32. Ministério da Saúde, Lisboa. [Acedido a 23 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.dre.pt/pdf/s/2013/02/03200/0079900912.pdf>

[13] **Regulamento n.º 2309/93 do Conselho de 22 de julho.** [Acedido a 30 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_pt.pdf

[14] **Regulamento n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos.** *Jornal Oficial da União Europeia.* [Acedido a 30 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://old.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:PT:PDF>

[15] **Regulamento (CE) n.º 541/95 da Comissão de 10 de março de 1995 relativo à análise de alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros.**

Jornal Oficial das Comunidades Europeias. [Acedido a 9 de Abril de 2014]. Disponível na Internet:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31995R0541&from=PT>

[16] **Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão de 10 de março de 1995 relativo à análise da alteração aos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho.** *Jornal Oficial das Comunidades Europeias.* [Acedido a 9 de Abril de 2014]. Disponível na Internet:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31995R0542&from=PT>

[17] **Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários.** *Jornal Oficial das Comunidades Europeias.* [Acedido a 9 de Abril de 2014].

Disponível na Internet:

<http://old.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0001:0066:PT:PDF>

[18] **Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003 relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros.** *Jornal Oficial da União Europeia.*

[Acedido a 5 de Abril de 2014]. Disponível na Internet:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1084&from=PT>

[19] **Regulamento (CE) n.º 1085/2003 da Comissão de 3 de junho de 2003 relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários no âmbito do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho.** *Jornal Oficial da União Europeia.* [Acedido a 5 de Abril de 2014]. Disponível na Internet:

[Acedido a 5 de Abril de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-I/reg_2003_1085/reg_2003_1085_pt.pdf

[20] **Guideline “Evaluation for Stability Data QIE”, ICH Harmonised Tripartite Guideline,** 6 February 2003. [Acedido a 13 de Abril de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/QIE/Step4/QIE_Guideline.pdf