

## REGULAMENTO (CE) N.º 1069/98 DA COMISSÃO

de 26 de Maio de 1998

**que altera o Regulamento (CE) n.º 542/95 de 10 de Março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos abrangidas pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho**

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos <sup>(1)</sup>, alterado pelo Regulamento (CE) n.º 649/98 da Comissão <sup>(2)</sup>, e, nomeadamente, os seus artigos 15.º, n.º 4, e 37.º, n.º 4,

Considerando que a experiência prática de aplicação do Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão, de 10 de Março de 1995, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado no âmbito do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho <sup>(3)</sup>, aponta no sentido da adaptação daquele regulamento mediante disposições adequadas;

Considerando que se justifica instituir um procedimento a adoptar no caso de a Comissão impor, com carácter de urgência, restrições de segurança;

Considerando, ademais, que é necessário introduzir emendas aos anexos daquele regulamento;

Considerando que o disposto no presente regulamento está em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano e do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

ADOPTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

### *Artigo 1.º*

O Regulamento (CE) n.º 542/95 da Comissão é alterado da seguinte forma:

1. No artigo 1.º, é aditado o n.º 3:

«3. Se a Comissão impuser, com carácter de urgência, restrições provisórias de segurança contra o titular

de uma autorização de introdução no mercado, este será obrigado a apresentar um pedido de alteração que tenha em conta as restrições de segurança impostas pela Comissão. O pedido será apresentado sem demora à Agência, para aplicação dos procedimentos enunciados nos artigos 6.º e 7.º do presente regulamento. Esta disposição não prejudica o disposto no artigo 18.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.».

2. No artigo 8.º, os n.ºs 1 e 2 passam a ter a seguinte redacção:

«1. Se o comité competente emitir parecer, a Agência deve imediatamente informar o titular da autorização de introdução no mercado e a Comissão desse facto, bem como enviar à Comissão as alterações a introduzir nos termos da autorização de introdução no mercado, acompanhadas dos documentos previstos no n.º 3 do artigo 9.º e no n.º 3 do artigo 31.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho.

2. Ao parecer adoptado pelo comité competente aplicam-se os n.ºs 1 e 2 do artigo 9.º e os n.ºs 1 e 2 do artigo 31.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho.».

3. No anexo I, o ponto A passa a ter a seguinte redacção:

«A. Por derrogação, o procedimento previsto nos artigos 6.º, 7.º e 8.º do presente regulamento aplicar-se-á:

— às alterações menores n.ºs 11, 12, 13, 15 e 16 adiante indicadas e às alterações menores n.ºs 24 e 25 se o procedimento de ensaio utilizado não for um método físico-químico para medicamentos abrangidos pelas directivas 89/342/CEE <sup>(\*)</sup>, 89/381/CEE <sup>(\*\*)</sup> ou 90/677/CEE <sup>(\*\*\*)</sup> do Conselho ou para medicamentos considerados como abrangidos pela parte A do anexo ao Regulamento (CEE) n.º 2309/93,

— a qualquer alteração menor quando houver que realizar uma inspecção específica a um local de fabrico.

<sup>(1)</sup> JO L 214 de 24. 8. 1993, p. 1.

<sup>(2)</sup> JO L 88 de 24. 3. 1998, p. 7.

<sup>(3)</sup> JO L 55 de 11. 3. 1995, p. 15.

<sup>(\*)</sup> JO L 142 de 25. 5. 1989, p. 14.

<sup>(\*\*)</sup> JO L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.

<sup>(\*\*\*)</sup> JO L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.».

4. No anexo I, a alteração nº 1 passa a ter a seguinte redacção:

«1. — *Alteração da(s) seguinte(s) modificação(ões) da(s) autorização(ões) de fabrico*

Condições gerais: a autorização de fabrico modificada deve ser apresentada à autoridade competente.

— *Alteração do nome de um fabricante do medicamento*

Condições a observar: o local de fabrico mantém-se inalterado.

— *Alteração do(s) local(is) de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do medicamento*

Condições a observar: inalteração quer do processo de fabrico quer das especificações, incluindo métodos de ensaio.

— *Retirada da autorização de fabrico a um local de fabrico.»*

5. No anexo I, a alteração nº 5 passa a ter a seguinte redacção:

«5. *Alteração do sistema de coloração do produto (adição, supressão ou substituição de um corante)*

Condições a observar: as mesmas características funcionais, sem alteração do perfil de dissolução em formas farmacêuticas sólidas; qualquer ajustamento menor da fórmula, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na fórmula.»

6. No anexo I, a alteração nº 6 passa a ter a seguinte redacção:

«6. *Alteração do sistema de aromatização do produto (adição, supressão ou substituição de um aromatizante)*

Condições a observar: o aromatizante proposto deve estar em conformidade com a Directiva 88/388/CEE do Conselho (\*); qualquer ajustamento menor da fórmula, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na fórmula.

(\*) JO L 184 de 15. 7. 1988, p. 61.»

7. No anexo I, é aditado o seguinte texto a seguir à alteração nº 10:

«10 A. *Adição ou substituição de um dispositivo de medição para formas farmacêuticas líquidas orais e outras*

Condições a observar: o tamanho e, se pertinente, o rigor do dispositivo de medição proposto devem ser compatíveis com a posologia aprovada.»

8. No anexo I, é aditado o seguinte texto a seguir à alteração nº 11:

«11 A. *Alteração do nome de um fabricante da substância activa*

Condições a observar: mantém-se o fabricante da substância activa.

11 B. *Alteração do fornecedor de um produto intermédio utilizado no fabrico da substância activa*

Condições a observar: as especificações, a via de síntese e os procedimentos de controlo da qualidade devem ser iguais aos já aprovados.»

9. No anexo I, é aditado o seguinte texto a seguir à alteração nº 12:

«Condição alternativa:“. . . ou é apresentado um certificado de adequação pela Farmacopeia Europeia”.

12 A. *Alteração da especificação relativa ao material de base ou intermédio utilizado no fabrico da substância activa*

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

10. No anexo I, é aditado o seguinte texto a seguir à alteração nº 15:

«15 A. *Alteração dos controlos de processo aplicados durante o fabrico do produto*

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

11. No anexo I, é aditado o seguinte texto a seguir à alteração nº 20:

«20 A. *Alargamento do prazo de validade ou de reensaio da substância activa*

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

12. No anexo I, é aditado o seguinte texto, a seguir à alteração n.º 24:

«24 A. *Alteração do procedimento de ensaio de um material ou intermédio utilizado no fabrico da substância activa*

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

13. No anexo I, a nota de rodapé da alteração n.º 26 passa a ter a seguinte redacção:

«Se o titular da autorização de introdução no mercado se referir à versão “actual” da farmacopeia, não há que apresentar qualquer pedido, desde que a alteração seja efectuada no prazo de seis meses após a adopção da monografia revista.»

14. No anexo I, o título da alteração n.º 30 passa a ter a seguinte redacção:

«30. *Alteração da dimensão da embalagem de um medicamento*»

É aditada uma condição complementar: «Mantém-se o material de embalagem.»

15. No anexo I, é aditada nova condição à alteração n.º 31:

«A alteração não se refere a um componente fundamental do material de embalagem que afecte o fornecimento ou a utilização do produto.»

16. No anexo I, o título da alteração n.º 32 passa a ter a seguinte redacção:

«32. *Alteração da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranburas) de comprimidos ou de cápsulas, incluindo adição ou alteração de tintas utilizadas na marcação do produto.*»

17. No anexo I, a seguir à alteração n.º 33, é aditada a alteração n.º 34:

«34. — *Alteração do processo de fabrico de um componente não-proteico, na sequência de um passo biotecnológico*

Notas gerais:

— Esta alteração específica não prejudica outras alterações já existentes que podem ser aplicadas neste contexto particular,

nomeadamente as alterações n.ºs 4, 11, 12, 18, 19 e 26.

— A legislação comunitária aplicável a grupos específicos de produtos (\*) deve ser cumprida.

— Os medicamentos com componentes proteicos obtidos mediante um processo biotecnológico caem no âmbito da parte A do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

— *Alterações no processo de fabrico de componentes que observem o disposto numa monografia da Farmacopeia Europeia e sejam verificados por meio de um certificado de conformidade emitido pela Farmacopeia Europeia*

Condições a observar: mantêm-se as especificações, as propriedades físico-químicas e todas as características do componente.

— *Alterações no processo de fabrico de componentes que careçam de um novo ensaio de análise de impurezas*

Condições a observar: mantêm-se as especificações, as propriedades físico-químicas e todas as características do componente. Se o método de fabrico é susceptível de deixar impurezas não descritas na monografia da farmacopeia, estas devem ser declaradas, com descrição de um procedimento de ensaio adequado. Este ensaio complementar deve ser especificado num certificado de adequação emitido pela Farmacopeia Europeia.

(\*) Os alimentos e ingredientes alimentares que cumprem o Regulamento (CE) n.º 258/97 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 43 de 14. 2. 1997, p. 1), os corantes para utilização nos géneros alimentícios abrangidos pela Directiva 97/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 237 de 10. 9. 1994, p. 13), os aromas utilizados como aditivos alimentares abrangidos pela Directiva 88/388/CEE, os solventes de extracção na acepção da Directiva 88/344/CEE do Conselho (JO L 157 de 24. 06. 1988, p. 28) com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 92/115/CEE (JO L 409 de 31. 12. 1992, p. 31) e os alimentos ou ingredientes alimentares derivados de um método biotecnológico introduzido no fabrico ou na produção não carecem de ser notificados como alteração aos termos da autorização de introdução no mercado.»

18. No anexo II, a seguir ao título, o texto do primeiro parágrafo e o subtítulo que se lhe segue passam a ter a seguinte redacção:

«Algumas alterações das autorizações de introdução no mercado modificam de modo substancial os termos destas autorizações e não podem, portanto, ser consideradas alterações na acepção do artigo 15.º, n.º 4 do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, pelo que se exclui autorizá-las mediante um procedimento relativo a alterações. No que respeita a estas alterações, a seguir discriminadas, qualquer novo pedido tem de ser considerado no âmbito de um procedimento completo de avaliação científica (como para a concessão de uma autorização de introdução no mercado). Consoante os casos, a Comunidade terá de emitir uma autorização ou modificar a autorização vigente.

O presente anexo não prejudica o disposto no artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE e no artigo 5.º da Directiva 81/851/CEE.».

19. No anexo II, a alteração n.º 4, alínea ii), passa a ter a seguinte redacção:

«ii) Encurtamento do intervalo de confiança de um medicamento veterinário se a alteração não estiver associada ao estabelecimento ou à modificação de um limite máximo de resíduos, em conformidade com o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho (\*).

(\*) JO L 224 de 18. 8. 1990, p. 1.».

#### *Artigo 2.º*

O presente regulamento entra em vigor no terceiro dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e directamente aplicável em todos os Estados-membros.

Feito em Bruxelas, em 26 de Maio de 1998.

*Pela Comissão*

Martin BANGEMANN

*Membro da Comissão*