

Instruções aos Requerentes

**Norma Orientadora
sobre requisitos e documentação necessária para
pedidos de alteração tipo IA e IB aos termos
da Autorização de Introdução no Mercado (AIM)
de Medicamentos**

Setembro 2003

Norma Orientadora sobre requisitos e documentação necessária para pedidos de alteração tipo IA e IB aos termos da AIM

De acordo com o Regulamento N.º 2309/93 (CE) e a Directiva 2001/83/EC, foram adoptados procedimentos harmonizados para pedidos de alteração aos termos da autorização de introdução no mercado de medicamentos. Estes procedimentos beneficiam tanto as empresas titulares como as autoridades competentes e garantem que as modificações aos medicamentos não acarretam riscos para a saúde pública.

O Regulamento n.º 1084/2003 (CE) da Comissão, sobre a avaliação de pedidos de alteração aos termos da autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano e veterinário concedida por uma autoridade competente de um Estado Membro, estabelece as regras relativas a pedidos de alteração e a sua tipificação em Tipo IA, Tipo IB e Tipo II. Os procedimentos simplificados para Tipo IA e Tipo IB são de facto notificações, que seguem calendários distintos para validação e aceitação. O Anexo I do Regulamento referido estabelece as condições necessárias a cada um dos pedidos de alteração e determinam se o procedimento é Tipo IA ou Tipo IB.

A documentação de suporte necessária aos pedidos de alteração deve ser sempre submetida de modo a que os pedidos de alteração Tipo IA e/ou Tipo IB possam ser aceites. Esta Norma Orientadora pretende clarificar qual a documentação necessária a cada um dos pedidos de alteração Tipo IA e/ou Tipo IB. Por vezes, são também feitas referências a outras Normas Orientadoras específicas. De qualquer modo, o requerente deve sempre verificar se outras Normas Orientadoras são aplicáveis ao pedido de alteração que pretende. Se um determinado pedido de alteração implicar uma modificação no Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e/ou material de rotulagem, esta modificação considera-se parte integrante do pedido de alteração. Neste caso, o RCM, FI e material de rotulagem propostos devem ser submetidos como parte da documentação do pedido de alteração.

Na tabela seguinte, cada pedido de alteração Tipo I está definido utilizando a terminologia do Anexo I do Regulamento. Para cada um dos pedidos de alteração, são identificadas as condições a observar e a parte relevante do dossier de AIM que deve ser (re-)submetida ou actualizada, tal como qualquer outra documentação necessária. As taxas aplicáveis devem ser pagas de acordo com a legislação em vigor aquando da submissão do pedido de alteração. O pedido de alteração deve ser submetido simultaneamente às autoridades competentes de cada um dos Estados Membros, em que o medicamento foi

autorizado por Procedimento de Reconhecimento Mútuo.

O pedido de alteração aplica-se normalmente apenas a uma alteração. A inclusão de outras modificações implica a submissão de pedidos de alteração consequentes ou paralelos, directamente associados ao pedido de alteração principal, ao mesmo tempo e descrevendo claramente a relação entre os pedidos de alteração. Os pedidos de alteração consequentes fazem parte do mesmo pedido de alteração, enquanto os pedidos paralelos devem ser submetidos em separado. Um pedido de alteração Tipo IA só pode ter como consequente um pedido de alteração Tipo IA, enquanto um pedido de alteração Tipo IB pode ter como consequente um pedido de alteração Tipo IA ou Tipo IB. Todos os restantes pedidos de alteração consequentes não serão aceites e tais modificações devem ser submetidas como pedido de alteração Tipo II.

Um pedido de alteração consequente Tipo IA e/ou Tipo IB é uma modificação inevitável e que resulta directamente da alteração principal e não simplesmente uma modificação que ocorre em simultâneo. Seguem-se alguns exemplos de pedidos de alteração consequentes e paralelos:

Substituição de um local de fabrico de produto acabado na União Europeia, que também é responsável pelo controlo de qualidade e libertação de lotes, por um novo local responsável por todos estes processos. No caso de o controlo de qualidade e a libertação dos lotes serem feitos num local diferente, este será considerado um pedido de alteração consequente. Deve tipificar-se como pedido de alteração Tipo IB, número 7, com um pedido de alteração consequente Tipo IA, número 8.

Semelhante ao exemplo anterior, sendo o local de fabrico fora da União Europeia (por exemplo, na Índia). Neste exemplo, é incluído um novo local de fabrico mas consequentemente devem ser substituídos o local de libertação de lotes e os locais de controlo de qualidade na União Europeia (que podem ser distintos, dependendo dos requisitos da análise), de modo a reflectir as necessidades da análise e libertação de lotes na importação. De novo, trata-se de um pedido de alteração Tipo IB, número 7, com um pedido de alteração consequente Tipo IA, número 8.

A adição de um local de acondicionamento primário e simultaneamente de acondicionamento secundário pode ser considerada como consequente. Este pedido de alteração deve ser submetido apropriadamente como Tipo IA ou Tipo IB, número 7, com um pedido de alteração consequente Tipo IA, número 7a.

Um exemplo de pedido de alteração não consequente e que deve ser submetido normalmente como pedidos distintos é a adição de 3 (três) novos locais de fabrico. Neste caso, 3 (três) pedidos de alteração devem ser submetidos, e não um único pedido, para adicionar os 3 novos locais de fabrico. Em alguns casos, os pedidos de alteração dos procedimentos analíticos e das especificações podem ser considerados como consequentes, quando relativos a um único procedimento analítico. Os pedidos de alteração de vários procedimentos analíticos, mesmo que respeitem apenas à análise de uma única substância ou produto, não estão relacionados e devem ser submetidos como pedidos de alteração paralelos.

Os procedimentos de alteração Tipo I foram estabelecidos para permitir um célere e eficiente processamento dos pedidos de alteração. Os requerentes devem estar alertados de que a submissão de informação redundante e/ou irrelevante não facilita a celeridade dos procedimentos. Por outro lado, a submissão insuficiente e/ou deficiente de documentação pode levar à não validação ou rejeição do pedido de alteração. A informação da validade do pedido de alteração Tipo IA e da validação do pedido de alteração Tipo IB é feita pela autoridade competente do Estado Membro de Referência. O pedido de alteração Tipo IB será rejeitado se o requerente não entregar a documentação suplementar nos 30 dias seguintes à recepção da informação da autoridade competente sobre a inadequação da documentação original. A rejeição do pedido de alteração não prejudica o direito do requerente de resubmeter o pedido ou, no caso de um pedido de alteração tipo IB, o direito de remeter o assunto para a autoridade/Agência.

1	Alteração do nome e/ou da morada do titular da autorização de introdução no mercado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1	1	IA
Condições				
†	1. O titular da autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade jurídica.			
Documentação				
†	1. Documento formal emitido por um organismo oficial (ex: Conservatória do Registo Comercial), no qual esteja mencionado o novo nome ou a nova morada..			

2	Alteração do nome do medicamento	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1	1	IB
Condições				
†	1. O nome não se pode confundir com os nomes de outros medicamentos já existentes ou com a denominação comum internacional (DCI).			
Documentação				
†	1. Não aplicável.			

3	Alteração do nome da substância activa	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1	1	IA
Condições				
†	1. A substância activa deve permanecer inalterada.			
Documentação				
†	1. Prova de aceitação pela OMS ou cópia da lista DCI. Para medicamentos à base de plantas, deve ser apresentada uma declaração em como o nome cumpre as recomendações da norma orientadora sobre a qualidade de medicamentos à base de plantas.			

4	Alteração do nome e/ou da morada do fabricante da substância activa em caso de inexistência de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1	1, 2	IA
Condições				
†	1. O local de fabrico deve permanecer inalterado.			
Documentação				
†	1. Documento formal emitido por um organismo oficial (ex: Conservatória do Registo Comercial), no qual esteja mencionado o novo nome ou a nova morada.			
†	2. Substituição da(s) página(s) da Parte IIC ou equivalente em CTD.			

5	Alteração do nome e/ou morada do fabricante do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1	1,2	IA
Condições				
†	1. O local de fabrico deve permanecer inalterado.			
Documentação				
†	1. Cópia da autorização de fabrico modificada, caso exista; ou documento formal emitido por um organismo oficial (ex: Conservatória do Registo Comercial), no qual esteja mencionado o novo nome ou a nova morada.			
†	2. Se aplicável, substituição da(s) página(s) da Parte IIB ou equivalente em CTD.			

6	Alteração do código ATC	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Medicamentos para uso humano	1	1	IA
	b) Medicamentos veterinários	2	2	IA
Condições				
†	1. Alteração após a autorização ou a rectificação do código ATC pela OMS.			
†	2. Alteração após a autorização ou a rectificação do código veterinário ATC pela OMS.			
Documentação				
†	1. Prova de aceitação pela OMS ou cópia da lista de código ATC.			
†	2. Cópia da lista de código veterinário ATC.			

7	Substituição ou adição de um local de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a)	Acondicionamento secundário para todos os tipos de formas farmacêuticas	1, 2	1, 2, 5	IA
b)	Local de acondicionamento primário			
1.	Formas farmacêuticas sólidas, p. ex., comprimidos e cápsulas	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
2.	Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
3.	Formas farmacêuticas líquidas (suspensões, emulsões)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB
c)	Todos os restantes processos de fabrico, excepto libertação de lotes	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condições				
†	1.	Inspeção satisfatória realizada nos últimos três anos pelos serviços de inspeção de um Estado-Membro do EEE ou de um país onde vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico.		
†	2.	Local com autorização expressa (para fabricar a forma farmacêutica ou o medicamento em causa).		
†	3.	O medicamento em causa não é um medicamento esterilizado.		
†	4.	Existência de um plano de validação, ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico no novo local de acordo com o protocolo aprovado com pelo menos três lotes à escala de produção.		
†	5.	O medicamento em causa não é um medicamento biológico.		
Documentação				
†	1.	Prova de que o local proposto está devidamente autorizado para a forma farmacêutica ou o medicamento em causa, i.e.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Para um local de fabrico dentro do EEE: uma cópia da autorização de fabrico actual; ▪ Para um local de fabrico fora do EEE onde vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de BPF: uma cópia da autorização de fabrico actual, um certificado de BPF ou um documento equivalente emitido pela autoridade competente respectiva; ▪ Para um local de fabrico fora do EEE onde não vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo: uma declaração de BPF ou equivalente emitida pelo serviço de inspeção de um dos Estados Membros do EEE. 		
†	2.	Data da última inspeção satisfatória respeitante às instalações de acondicionamento, por um serviço de inspeção de um dos Estados Membros ou do país onde vigore um acordo de reconhecimento mútuo de BPF com a UE, realizada nos últimos 3 anos.		
†	3.	Data e âmbito (indicar no caso de ser um medicamento específico, de estar relacionado com uma forma farmacêutica específica, etc.) da última inspeção satisfatória, por um serviço de inspeção de um dos Estados Membros ou do país onde vigore um acordo de reconhecimento mútuo de BPF com a UE, realizada nos últimos 3 anos.		
†	4.	Devem ser indicados os números dos lotes (≥ 3) usados no estudo de validação ou deve ser submetido o protocolo de validação (esquemático).		
†	5.	O formulário do pedido de alteração deve claramente indicar os fabricantes de produto acabado “actuais” e “propostos”, de acordo com a lista incluída na secção 2.5. da parte IA das informações administrativas.		
†	6.	Cópia das especificações aprovadas para a libertação dos lotes e fim do prazo de validade.		
†	7.	Resultados analíticos de um lote de produção e dois lotes à escala piloto simulando o processo de produção (ou dois lotes de produção) e resultados comparativos dos últimos três lotes produzidos no local anterior; os resultados analíticos dos dois lotes de produção seguintes devem ser disponibilizados se solicitados e devem ser submetidos caso venham a estar fora das especificações (com proposta de acção).		
†	8.	Para formulações semisólidas e líquidas em que a substância activa esteja presente na forma não dissolvida, devem ser apresentados resultados de validação apropriados incluindo, imagens microscópicas da distribuição do tamanho e da morfologia das partículas.		
Nota				

No caso de haver uma substituição ou adição de um local de fabrico num país fora do EEE em que não vigore um acordo de reconhecimento mútuo de BPF com a UE, recomenda-se aos titulares da autorização de introdução no mercado a consultar primeiro as autoridades competentes respectivas antes de submeterem a notificação e a fornecer informações sobre, a ocorrência prévia de uma inspeção realizada por um país pertencente ao EEE nos últimos 2-3 anos, e/ou a existência de qualquer inspeção planeada por um país pertencente ao EEE, devendo-se indicar nomeadamente as datas das inspeções, a categoria do medicamento inspeccionado, a Autoridade Supervisora e qualquer outra informação relevante. Este procedimento facilitará a organização de uma inspeção de BPF por um serviço de inspeção de um dos Estados Membros caso venha a ser necessário.

8	Alteração ao sistema de libertação de lotes e de ensaios de controlo de qualidade do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a)	Substituição ou adição de um local onde os ensaios/controlado dos lotes se efectuam	2, 3, 4	1, 2	IA
b)	Substituição ou adição de um fabricante responsável pela libertação dos lotes			
1.	Excluindo ensaios/controlado de lotes	1, 2	1, 2	IA
2.	Incluindo ensaios/controlado de lotes	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
Condições				
1.	O fabricante responsável pela libertação de lotes deve estar estabelecido no EEE.			
2.	O local está devidamente autorizado.			
3.	O medicamento em causa não é um medicamento biológico.			
4.	Foi concluída com êxito a transferência de métodos analíticos do antigo para o novo local ou o novo laboratório de ensaios.			
Documentação				
1.	Para um local de fabrico dentro do EEE: uma cópia da autorização de fabrico actual ou uma acreditação formal como laboratório de ensaios ou um documento equivalente. Para um local de fabrico fora do EEE onde vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de BPF: uma cópia da autorização de fabrico actual, um certificado de BPF, ou uma acreditação formal como laboratório de ensaios ou um documento equivalente emitido pela autoridade competente respectiva.			
2.	O formulário do pedido de alteração deve claramente indicar os fabricantes de produto acabado “actuais” e “propostos”, de acordo com a lista incluída na secção 2.5. da parte IA das informações administrativas.			

9	Supressão de um local de fabrico (incluindo locais de fabrico de substâncias activas, de produtos intermédios ou acabados, locais de acondicionamento, instalações do fabricante responsável pela libertação de lotes, locais de realização de controlo de lotes)	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		Nenhuma	1	IA
Condições: Nenhuma				
Documentação				
1.	O formulário do pedido de alteração deve claramente indicar os fabricantes de produto acabado “actuais” e “propostos”, de acordo com a lista incluída na secção 2.5. da parte IA das informações administrativas.			

Formatada

10 Alteração menor do processo de fabrico da substância activa	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Condições			
† 1. Não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades físico-químicas da substância activa.			
† 2. A substância activa não é de origem biológica.			
† 3. Não há alteração da via de síntese, ou seja, permanecem inalterados todos os produtos intermédios. No caso de medicamentos à base de plantas, a origem geográfica, a produção de substâncias provenientes de plantas e a via de fabrico permanecem inalterados.			
Documentação			
† 1. Actualização das secções relevantes da Parte II C ou equivalentes no formato DTC e do DMF aprovado, incluindo uma comparação directa do processo actual e do novo processo.			
† 2. Resultados da análise de lotes (comparação em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (produzidos a uma escala mínima piloto) segundo os processos aprovado e proposto			
† 3. Cópia das especificações aprovadas da substância activa.			

11 Alteração da dimensão de lotes da substância activa ou do produto intermédio	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Aumento até dez vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Redução de escala	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
c) Aumento superior a dez vezes da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado.	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB
Condições			
1. As alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento de escala como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões distintas.			
2. Para a dimensão proposta de lote, devem ser submetidos os resultados analíticos de pelo menos dois lotes analisados de acordo com as especificações.			
3. A substância activa não é uma substância biológica.			
4. A alteração não afecta a reprodutibilidade do processo.			
5. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.			
Documentação			
1. Actualização da secção Parte II C ou equivalente no formato DTC.			
2. Devem ser indicados os números dos lotes ensaiados produzidos de acordo com a dimensão proposta.			
3. Resultados da análise de lotes (comparação em formato de tabela) referentes a pelo menos um lote de produção fabricado segundo ambas as dimensões, actualmente aprovada e proposta. Os resultados analíticos dos dois lotes de produção seguintes devem ser disponibilizados, se solicitados, e devem ser submetidos pelo titular da autorização de introdução no mercado caso venham a estar fora das especificações (com proposta de acção).			
4. Cópia das especificações aprovadas da substância activa (e do produto intermédio, se aplicável).			

12 Alteração da especificação de uma substância activa ou um material de base/ produto intermédio/reagente usado no processo de fabrico da substância activa	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Limites de especificação mais estreitos	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação			
1. De uma substância activa	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. De um material de base/produto intermédio/reagente usado no processo de fabrico de uma substância activa	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições			
† 1.	A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração tipo II).		
† 2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.		
† 3.	Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.		
† 4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
† 5.	A substância activa não é uma substância biológica.		
Documentação			
† 1.	Actualização da secção relevante da Parte IIC ou equivalente no formato DTC.		
† 2.	Tabela comparativa das especificações actual e proposta.		
† 3.	Detalhes sobre qualquer método analítico novo e dados de validação.		
† 4.	Resultados analíticos de lotes referentes a dois lotes de produção da substância em questão para todos os ensaios da nova especificação.		
† 5.	Estudo comparativo do perfil de dissolução do produto acabado, quando apropriado, referente a pelo menos um lote piloto contendo a substância activa em conformidade com as especificações actual e proposta. Para medicamentos à base de plantas, poderá ser considerada aceitável a apresentação de resultados comparativos de desagregação.		
† 6.	Justificação para a não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com a norma orientadora em vigor “ <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> ”, se apropriada.		

13 Alteração do procedimento analítico de uma substância activa ou de um material de base, de um produto intermédio, ou de um reagente utilizado no processo de fabrico da substância activa.	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3, 5	1	IA
b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou a adição de um procedimento analítico	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Condições			
1. O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método); não se detectam quaisquer impurezas novas.			
2. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.			
3. Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico, é pelo menos, equivalente ao anterior.			
4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.			
5. A substância activa, o material de base, o produto intermédio ou o reagente não são substâncias biológicas.			
Documentação			
1. Actualização das secções relevantes da Parte II C ou equivalentes no formato DTC, incluindo, uma descrição da metodologia analítica, um sumário dos dados de validação e especificações revistas para as impurezas (se aplicável); actualização das secções relevantes da Parte II G (antiga Parte IIF) ou equivalentes no formato DTC (se aplicável).			
2. Resultados de validação comparativa demonstrando que o ensaio actual e o proposto são equivalentes.			

14 Alteração do fabricante da substância activa ou do material de base/reagente/produto intermédio do processo de fabrico da substância activa em caso de inexistência de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Alteração do local de um fabricante já aprovado (substituição ou adição)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Novo fabricante (substituição ou adição)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
Condições			
1. As especificações (incluindo os controlos durante o fabrico e os métodos de análise), o método de preparação (incluindo a dimensão dos lotes) e a via de síntese pormenorizada são idênticas às já aprovadas.			
2. O fabricante, quando utiliza materiais de origem humana ou animal no processo, não recorre a nenhum fornecedor novo, que implique a realização de avaliações de segurança viral ou de cumprimento da norma orientadora em vigor sobre <i>a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> .			
3. O actual ou o novo fabricante de substância activa não possui um DMF.			
4. A alteração não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica.			
Documentação			
1. Actualização da(s) página(s) das Partes IIC e IIG (antiga Parte IIF) ou equivalente no formato DTC, se aplicável.			
2. Declaração do titular da autorização de introdução no mercado em como a via de síntese (ou no caso de medicamentos à base de plantas, quando apropriado, o método de preparação, a origem geográfica, a produção das substâncias provenientes de plantas e a via de fabrico), os procedimentos de controlo de qualidade e as especificações da substância activa e do material de base/reagente/produto intermédio do processo de fabrico da substância activa (se aplicável) são os mesmos que os já aprovados.			
3. Certificado de conformidade de EET da Farmacopeia Europeia para qualquer nova origem do material ou, caso se aplique, documentação de suporte em como a origem específica do material de risco de EET foi previamente avaliada pela autoridade competente tendo sido demonstrada o seu cumprimento com a actual norma orientadora sobre <i>a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> . A informação deve incluir nomeadamente: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados, o seu uso e a aceitação prévia. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.			
4. Resultados da análise de lotes comparativa de pelo menos dois lotes (produzidos a uma escala mínima piloto) de substância activa dos fabricantes/locais actuais e propostos.			
5. O formulário do pedido de alteração deve claramente indicar os fabricantes de produto acabado “actuais” e “propostos”, de acordo com a lista incluída na secção 2.5. da parte IA das informações administrativas.			

15 Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a uma substância activa ou a um material de base/reagente/produto intermédio usada no processo de fabrico da substância activa	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Por um fabricante actualmente aprovado	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Por um novo fabricante (substituição ou adição)			
1. Substância esterilizada	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
2. Outras substâncias	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Substância num medicamento veterinário destinada a espécies sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições			
1.	As especificações do produto acabado para a libertação de lote e o fim do prazo de validade permanecem inalteradas.		
2.	Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas relativas às impurezas e a requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.		
3.	A substância activa será analisada imediatamente antes da utilização, se o certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia não contemplar qualquer período de reensaio, ou se não forem fornecidos os dados de suporte ao período de reensaio.		
4.	O processo de fabrico da substância activa, do material de base/reagente/produto intermédio não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais é exigida uma avaliação dos dados relativos à segurança viral.		
Documentação			
1.	Cópia do certificado em vigor (actualizado) de conformidade da Farmacopeia Europeia.		
2.	Actualização da página(s) da Parte IIC e IIF ou equivalente no formato DTC, se aplicável.		
3.	Quando aplicável, deve ser apresentado um documento contendo informações sobre os materiais que se encontrem dentro do âmbito <i>da norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> incluindo os que são usados no fabrico da substância activa. Para cada um desses materiais devem ser incluídas as seguintes informações: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados e o seu uso. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.		
4.	O formulário do pedido de alteração deve claramente indicar os fabricantes de produto acabado “actuais” e “propostos”, de acordo com a lista incluída na secção 2.5. da parte IA das informações administrativas.		

16 Apresentação de um certificado de conformidade EET da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado para uma substância activa ou um material de base/reagente/produto intermédio usada no processo de fabrico da substância activa para um fabricante e um processo de fabrico actualmente aprovados	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Substância num medicamento veterinário destinada a espécies sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET)	Nenhuma	1, 2, 3	IB
b) Outras substâncias	Nenhuma	1, 2, 3	IA
Condições: Nenhuma			
Documentação			
† 1. Cópia do certificado em vigor (actualizado) de conformidade EET da Farmacopeia Europeia..			
† 2. Actualização da página(s) da Parte IIC ou equivalente no formato DTC.			
† 3. Documento contendo informações sobre os materiais que se encontrem dentro do âmbito <i>da norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> incluindo os que são usados no fabrico da substância activa. Para cada um desses materiais devem ser incluídas as seguintes informações: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados e o seu uso. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.			

17 Alteração de:	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Período de reensaio da substância activa	1, 2, 3	1, 2	IB
b) Condições de conservação da substância activa	1, 2	1, 2	IB
Condições			
† 1.	Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações acordadas continuam a ser observadas.		
† 2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.		
† 3.	A substância activa não é uma substância biológica.		
Documentação			
† 1.	Actualização das secções relevantes da Parte II F ou equivalentes no formato DTC incluindo os resultados dos estudos de estabilidade a tempo real apropriados, efectuados de acordo com as normas orientadoras aplicáveis para os estudos de estabilidade, em pelo menos dois lotes (três lotes para os biológicos) à escala piloto ou de produção da substância activa acondicionada na embalagem autorizada, abrangendo a duração do período de reensaio solicitado ou as condições de armazenamento propostas.		
† 2.	Cópia das especificações aprovadas da substância activa.		

18 Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condições			
1.	Observar as mesmas características funcionais do excipiente.		
2.	O perfil de dissolução do novo produto, determinado usando pelo menos dois lotes à escala piloto, é comparável ao antigo (não há diferenças significativas no que diz respeito à comparabilidade, cf. norma orientadora sobre biodisponibilidade e bioequivalência, anexo II; os princípios descritos nesta norma orientadora para medicamentos de uso humano devem ainda ser tidos em conta para os medicamentos veterinários, se se revelarem pertinentes). Para os medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto deve ser comparável ao antigo.		
3.	Nenhum excipiente novo deve incluir o uso de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessário uma avaliação de dados de segurança viral. As autoridades competentes já realizaram uma avaliação de risco dos excipientes de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiiformes.		
4.	Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica.		
5.	Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com a norma orientadora aplicável em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou à escala de produção; os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão imediatamente enviados às autoridades competentes, caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no fim do prazo de validade (com proposta de acção).		
Documentação			
1.	Actualização das páginas da Parte IIA, IIB, IIC2, IIF1 (antiga IIE1) and IIG2 (antiga IIF2) ou equivalente no formato DTC.		
2.	Justificação da alteração/escolha do excipiente, etc. baseada em estudos apropriados de desenvolvimento farmacêutico (incluindo estudos de estabilidade e de preservação antimicrobiana se aplicável).		
3.	Estudo comparativo do perfil de dissolução do produto acabado referente a pelo menos dois lotes à escala piloto da formulação aprovada e da formulação proposta. Para medicamentos à base de plantas, poderá ser considerada aceitável a apresentação de resultados comparativos de desagregação.		
4.	Justificação para a não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com a norma orientadora em vigor “Note for Guidance on the Investigation of Bioequivalence and Bioavailability”.		
5.	Certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia para qualquer novo componente animal susceptível ao risco de EET ou, caso se aplique, documentação de suporte em como a origem específica do material de risco de EET foi previamente avaliada pela autoridade competente tendo sido demonstrado o cumprimento com a actual norma orientadora sobre a <i>minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> . A informação deve incluir nomeadamente: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados, o seu uso e a aceitação prévia. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.		
6.	Resultados que demonstrem que o novo excipiente não interfere com a especificação de produto acabado (se apropriado).		
7.	Devem ser indicados os números dos lotes usados nos estudos de estabilidade.		
8.	Para medicamentos veterinários destinados a serem utilizados na produção de alimentos: deve ser apresentada uma prova em como o excipiente se encontra incluído no Anexo II do Regulamento CE No. 2377/90 da Comissão ou, caso contrário uma justificação em como o excipiente não apresenta uma actividade farmacológica na dose em que é administrada ao animal alvo.		

19 Alteração da especificação do excipiente	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Limites de especificação mais estreitos	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Condições			
† 1.	A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).		
† 2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.		
† 3.	Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.		
† 4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
† 5.	A alteração não diz respeito a adjuvantes das vacinas ou a excipientes de origem biológica.		
Documentação			
† 1.	Actualização da secção relevante da Parte IIC ou equivalente no formato DTC.		
† 2.	Tabela comparativa das especificações actuais e propostas.		
† 3.	Detalhes sobre qualquer método analítico novo e dados de validação.		
† 4.	Resultados analíticos de lotes referentes a dois lotes de produção para todos os ensaios da nova especificação.		
† 5.	Estudo comparativo do perfil de dissolução do produto acabado, quando apropriado, referente a pelo menos um lote piloto contendo o excipiente, em conformidade com as especificações actual e proposta. Para os medicamentos à base de plantas, poderá ser considerada aceitável a apresentação de resultados comparativos de desagregação.		
† 6.	Justificação para a não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com a norma orientadora em vigor <i>“Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability”</i> , se apropriada.		

20 Alteração do procedimento analítico de um excipiente	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3, 5	1	IA
b) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a um excipiente biológico	1, 2, 3	1, 2	IB
c) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição de um procedimento analítico aprovado por um novo procedimento analítico	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Condições			
† 1.	O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método); não se detectam quaisquer impurezas novas.		
† 2.	Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.		
† 3.	Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico, é pelo menos, equivalente ao anterior.		
† 4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
† 5.	O excipiente não é um excipiente biológico.		
Documentação			
† 1.	Actualização das secções relevantes da Parte II C ou equivalentes no formato DTC as quais incluem a descrição da metodologia analítica, um sumário dos resultados de validação, especificações revistas para as impurezas (se aplicável); actualização das secções relevantes da Parte II G (antiga Parte IIF) ou equivalentes no formato DTC (se aplicável).		
† 2.	Resultados de validação comparativa demonstrando que o ensaio actual e o proposto são equivalentes.		

21	Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Por um fabricante actualmente aprovado	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
	b) Por um novo fabricante (substituição ou adição)			
	1) Substância esterilizada	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
	2) Outras substâncias	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
	c) Substância num medicamento veterinário destinada a espécies sensíveis às encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET)	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Condições				
†	1. As especificações do produto acabado para a libertação de lote e o fim do prazo de validade permanecem inalteradas.			
†	2. Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas relativas a requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.			
†	3. O processo de fabrico do excipiente não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais é exigida uma avaliação dos dados relativos à segurança viral.			
Documentação				
†	1. Cópia do certificado em vigor (actualizado) de conformidade da Farmacopeia Europeia.			
†	2. Actualização da página(s) da Parte IIC ou equivalente no formato DTC.			
†	3. Quando aplicável, deve ser apresentado um documento contendo informações sobre os materiais que se encontrem dentro do âmbito da <i>norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> incluindo os que são usados no fabrico da substância activa. Para cada um desses materiais devem ser incluídas as seguintes informações: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados e o seu uso. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.			

22	Apresentação de um certificado de conformidade EET da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado relativo a um excipiente	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Por um fabricante actualmente aprovado ou por um novo fabricante (substituição ou adição)	Nenhuma	1, 2, 3	IA
	b) Excipiente de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis às encefalopatias espongiformes	Nenhuma	1, 2, 3	IB
Condições: Nenhuma				
Documentação				
†	1. Cópia do certificado em vigor (actualizado) de conformidade da Farmacopeia Europeia.			
†	2. Actualização da página(s) da Parte IIC ou equivalente no formato DTC.			
†	3. Quando aplicável, deverá ser fornecido um documento contendo informações sobre os materiais que não cumpram com as disposições da <i>norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> incluindo os que são usados no fabrico da substância activa. Para cada um desses materiais deverão ser incluídas as seguintes informações: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados e o seu uso. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.			

23	Alteração da origem de um excipiente ou reagente, passando de material de risco em matéria de EET para material vegetal ou sintético	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a)	Excipiente ou reagente utilizado no fabrico de uma substância activa biológica ou no fabrico de um produto acabado que contenha uma substância activa biológica	1	1, 2	IB
b)	Outros casos	1	1	IA
Condições				
†	1. As especificações de libertação e fim de prazo de validade do excipiente e do produto acabado permanecem inalteradas.			
Documentação				
†	1. Declaração do fabricante em como o material é de origem vegetal ou sintética na sua totalidade.			
†	2. Estudo de equivalência dos materiais e do impacto da alteração no fabrico do material final.			

24	Alteração na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia (mas que foram descritos no processo)	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1, 2	1, 2, 3, 4	IB
Condições				
†	1. As especificações não são afectadas negativamente; não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas ou das propriedades fisico-químicas.			
†	2. O excipiente não é uma substância biológica.			
Documentação				
†	1. Actualização das secções relevantes da Parte II C ou equivalente no formato DTC.			
†	2. Resultados da análise de lotes comparativa de pelo menos dois lotes (produzidos a uma escala mínima piloto).			
†	3. Estudo comparativo do perfil de dissolução do produto acabado (se apropriado) referente a pelo menos dois lotes (escala mínima piloto). Para os medicamentos à base de plantas, poderá ser considerada aceitável a apresentação de resultados comparativos de desagregação.			
†	4. Cópia das especificações aprovadas e novas (se aplicável) do excipiente.			

25 Alteração destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Alteração da especificação ou especificações de uma substância que, anteriormente, não constava da farmacopeia para cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro.			
1. Substância activa	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. Excipiente	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Alteração para fins de conformidade com a actualização da monografia aplicável constante na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro			
1. Substância activa	1, 2	1, 2	IA
2. Excipiente	1, 2	1, 2	IA
Condições			
1. Alteração destinada exclusivamente a cumprir o disposto na farmacopeia.			
2. Especificações (suplementares à farmacopeia) inalteradas relativas aos requisitos específicos do produto (por exemplo, perfis de dimensão das partículas, forma polimórfica), se aplicável.			
Documentação			
1. Actualização da secção relevante da Parte II C ou equivalente no formato DTC.			
2. Tabela comparativa das especificações actuais e propostas.			
3. Resultados analíticos de lotes referentes a dois lotes de produção para todos os ensaios da nova especificação.			
4. Resultados demonstrativos da adequação da monografia para controlar a substância, i.e., apresentar uma comparação das impurezas potenciais com a nota de transparência da monografia.			
5. Quando apropriado, devem ser apresentados os resultados analíticos comparativos de pelo menos dois lotes de produção do produto acabado contendo a substância de acordo com as especificações aprovada e proposta e adicionalmente, quando apropriado, os resultados dos perfis de dissolução comparativos do produto acabado referentes a pelo menos um lote de fabrico piloto. Para os medicamentos à base de plantas, poderá ser considerada aceitável a apresentação de resultados comparativos de desagregação.			
6. Para os medicamentos biológicos, deve ser demonstrada a manutenção da consistência da qualidade e do processo de fabrico.			

26 Alterações das especificações relativas ao acondicionamento primário do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Limites de especificação mais estreitos	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adição de um novo parâmetro de ensaio à especificação	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições			
† 1.	A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, efectuado durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou de um procedimento de alteração de tipo II).		
† 2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.		
† 3.	Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.		
† 4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
Documentação			
† 1.	Actualização da secção relevante da Parte II C ou equivalente no formato DTC.		
† 2.	Tabela comparativa das especificações actuais e propostas.		
† 3.	Detalhes sobre qualquer método analítico novo e dados de validação.		
† 4.	Resultados analíticos de lotes referentes a pelo menos dois lotes para todos os ensaios da nova especificação.		

27	Alteração do procedimento relativo ao acondicionamento primário do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3	1	IA
	b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou adição de um procedimento analítico	2, 3, 4	1, 2	IB
Condições				
†	1.	O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método).		
†	2.	Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis.		
†	3.	Os resultados de validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.		
†	4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
Documentação				
†	1.	Actualização das secções relevantes da Parte II C ou equivalentes no formato DTC que incluem a descrição da metodologia analítica e um sumário de resultados de validação.		
†	2.	Resultados de validação comparativa demonstrando que o ensaio actual e o proposto são equivalentes.		

28	Alteração de qualquer parte do material de acondicionamento (primário) que não esteja em contacto com a formulação do produto acabado (por exemplo, cor das cápsulas de tipo “flip-off”, anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protector das agulhas)	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1	1	IA
Condições				
†	1.	A alteração não se refere a um componente fundamental do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado.		
Documentação				
†	1.	Actualização da secção relevante da Parte II C ou equivalente no formato DTC.		

29 Alteração da composição qualitativa e/ou quantitativa do material de acondicionamento primário	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
b) Todas as restantes formas farmacêuticas	1, 2, 3, 4	1, 4	IA
	1, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições			
†	1.	O produto em causa não é um produto biológico ou esterilizado.	
†	2.	A alteração diz apenas respeito ao mesmo tipo e material de acondicionamento (por exemplo, de uma embalagem de blister para outra embalagem de blister).	
†	3.	O material de acondicionamento proposto deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes.	
†	4.	Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala piloto ou à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade (com proposta de acção).	
Documentação			
†	1.	Actualização das secções relevantes da Parte II A e II C (incluindo uma comparação das especificações) e II G (antiga Parte II F) ou equivalentes no formato DTC.	
†	2.	Resultados apropriados sobre o novo acondicionamento (resultados comparativos de permeabilidade ex. para O ₂ , CO ₂ , humidade).	
†	3.	Demonstração da não ocorrência de interacção entre o conteúdo e o material de acondicionamento (ex. inexistência de migração de componentes do material proposto para o produto e inexistência de perdas dos componentes do produto para o acondicionamento).	
†	4.	Devem ser indicados os números dos lotes usados nos estudos de estabilidade.	

30 Alteração (substituição, adição ou supressão) do fornecedor de componentes ou dispositivos de acondicionamento (se mencionados no processo), estando excluídos dispositivos espaçadores para inaladores de válvula doseadora	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Supressão de um fornecedor	1	1	IA
b) Substituição ou adição de um fornecedor	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
Condições			
1.	Não há qualquer supressão de um componente ou de um dispositivo de acondicionamento.		
2.	A composição quantitativa e qualitativa dos componentes/dispositivo de acondicionamento permanece inalterada.		
3.	As especificações e os métodos de controlo de qualidade são, pelo menos, equivalentes.		
4.	O método e as condições de esterilização permanecem inalterados, se for caso disso.		
Documentação			
1.	Actualização da secção da Parte II C ou equivalente no formato DTC (incluindo uma comparação das especificações, se aplicável).		
2.	Prova da marcação CE, para dispositivos para medicamentos de uso humano.		

31 Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do medicamento	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Limites mais estreitos dos controlos em processo	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adição de novos ensaios e limites	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições			
1.	A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores (por exemplo, efectuado durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou de um procedimento de alteração de tipo II).		
2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.		
3.	Qualquer alteração deve efectuar-se no intervalo dos limites actualmente aprovados.		
4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
Documentação			
1.	Actualização da secção da Parte II B ou equivalente no formato DTC, e II E (antiga Parte IID) ou equivalente no formato DTC, quando aplicável.		
2.	Tabela comparativa das especificações actuais e propostas.		
3.	Detalhes sobre qualquer método analítico novo e dados de validação.		
4.	Resultados analíticos de dois lotes de produção (três para medicamentos biológicos) para todos os ensaios da nova especificação.		

32 Alteração da dimensão do lote do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Aumento de dez vezes, no máximo, da dimensão original do lote, aprovada aquando da concessão da autorização de introdução no mercado	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b) Redução de escala até dez vezes	1, 2, 3, 4, 5, 6,	1, 4	IA
c) Outras situações	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Condições			
1.	A alteração não afecta a reprodutibilidade e/ou a consistência do produto.		
2.	A alteração diz respeito às formas farmacêuticas orais de libertação imediata clássicas e as formas líquidas não esterilizadas.		
3.	As alterações dos métodos de fabrico e/ou de controlos durante o fabrico são apenas as exigidas por uma alteração da dimensão dos lotes, como por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões distintas.		
4.	Existência de um plano de validação ou realização bem sucedida de uma validação do processo de fabrico de acordo com o protocolo aprovado com pelo menos três lotes da nova dimensão, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.		
5.	Não diz respeito a um medicamento que contenha uma substância activa biológica.		
6.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.		
7.	Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala piloto ou em lotes à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmete diferentes no prazo de validade (com proposta de acção).		
Documentação			
1.	Actualização da secção da Parte II B ou equivalente no formato DCT.		
2.	Resultados da análise de lotes (comparação em formato de tabela) referentes a pelo menos um lote de produção fabricado segundo as dimensões actualmente aprovada e proposta. Os resultados analíticos dos dois lotes de produção seguintes devem ser disponibilizados, se solicitados, e devem ser submetidos pelo titular da autorização de introdução no mercado caso venham a estar fora das especificações (com proposta de acção).		
3.	Cópia das especificações aprovadas para a libertação dos lotes e fim do prazo de validade.		
4.	Devem ser indicados os números dos lotes (>/=3) usados no estudo de validação ou deve ser submetido o protocolo de validação (esquemático).		
5.	Devem ser indicados os números dos lotes usados no estudo de estabilidade.		

33 Alteração menor do fabrico do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Condições			
1.	O princípio geral de fabrico permanece inalterado.		
2.	O novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia.		
3.	O medicamento não contém uma substância activa biológica.		
4.	Em caso de alteração do processo de esterilização, a alteração diz apenas respeito a um ciclo de farmacopeia clássica.		
5.	Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala piloto ou em lotes à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção).		
Documentação			
1.	Actualização da secção da Parte II B ou equivalente no formato DTC.		
2.	Para formulações semisólidas e líquidas em que a substância esteja presente na forma não dissolvida, devem ser apresentados dados de validação apropriados da alteração incluindo, imagens microscópicas das partículas para testar a existência de modificações visíveis na morfologia das partículas; e dados comparativos da distribuição do tamanho das partículas por um método apropriado.		
3.	Para formas farmacêuticas sólidas, devem ser apresentados os resultados do perfil de dissolução de 1 lote de produção representativo produzido de acordo com o novo processo de fabrico e resultados comparativos dos últimos 3 lotes produzidos de acordo com o processo de fabrico aprovado. Os resultados dos 2 lotes de produção seguintes devem ser disponibilizados, se solicitados, e devem ser submetidos pelo titular da autorização de introdução no mercado caso venham a estar fora das especificações (com proposta de acção).		
4.	Justificação para a não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com a norma orientadora em vigor “ <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> ”, se apropriada.		
5.	No caso de uma alteração ao processo de esterilização devem ser apresentados resultados da validação efectuada.		
6.	Cópia das especificações aprovadas para a libertação dos lotes e fim do prazo de validade.		
7.	Resultados da análise de lotes (comparação em formato de tabela) referentes a pelo menos um lote de produção fabricado segundo as dimensões actualmente aprovada e proposta. Os resultados analíticos dos dois lotes de produção seguintes devem ser disponibilizados, se solicitados, e devem ser submetidos pelo titular da autorização de introdução no mercado caso venham a estar fora das especificações (com proposta de acção).		
8.	Devem ser indicados os números dos lotes usados nos estudos de estabilidade.		

34	Alteração do sistema de coloração ou aromatização utilizado actualmente no produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a)	Redução ou supressão de um ou mais componentes do:			
	1. Sistema de coloração	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
	2. Sistema de aromatização	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
b)	Aumento, adição ou substituição de um ou mais componentes do:			
	1. Sistema de coloração	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
	2. Sistema de aromatização	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Condições				
†	1.	Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica, ou seja, tempo de desagregação, perfil de dissolução.		
†	2.	Qualquer ajustamento menor da formulação, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na formulação do produto acabado.		
†	3.	A especificação do produto acabado foi actualizada apenas no que diz respeito à aparência/odor/sabor e, se for caso disso, à supressão ou à adição de um teste de identificação.		
†	4.	Foram iniciados estudos de estabilidade (a longo prazo e acelerados) de acordo com as normas orientadoras aplicáveis, em pelo menos, dois lotes à escala piloto ou em lotes industriais. Os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias que estes estudos serão concluídos. Os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção). Além disso, devem realizar-se ensaios de fotoestabilidade, se for caso disso.		
†	5.	Quaisquer componentes novos devem cumprir o disposto nas directivas aplicáveis (por exemplo, a Directiva 94/36/CE para corantes e Directiva 88/388/CE para aromatizantes).		
†	6.	Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal no processo para os quais seja necessária uma avaliação em matéria de segurança viral ou de cumprimento da actual <i>norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através de medicamentos humanos e veterinários</i> .		
†	7.	Excluem-se os medicamentos veterinários biológicos para administração por via oral em que os agentes corante ou aromatizante sejam importantes para fins de consumo pela espécie animal a que se destinam.		
Documentação				
†	1.	Actualização das páginas da Parte II A, II B, II C2, II E1 ou equivalentes no formato DTC (incluindo o método de identificação para qualquer corante novo, quando aplicável) e IIF ou equivalente no formato DTC (se apropriado, tendo ocorrido uma actualização das especificações de fim de prazo de validade)		
†	2.	Devem ser indicados os números dos lotes usados nos estudos de estabilidade.		
†	3.	Amostras do novo produto, se aplicável (ver as exigências em vigor relativas às amostras nas instruções ao requerente).		
†	4.	Certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia para qualquer novo componente animal susceptível ao risco de EET ou, caso se aplique, documentação de suporte em como a origem específica do material de risco de EET foi previamente avaliada pela autoridade competente tendo sido demonstrado o cumprimento com a actual norma orientadora sobre a <i>minimização do risco de transmissão das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos humanos e veterinários</i> . A informação deve incluir nomeadamente: o nome do fabricante, as espécies e os tecidos dos quais deriva o material, o país de origem dos animais usados, o seu uso e a aceitação prévia. Para medicamentos veterinários, é exigida uma avaliação de risco adicional para medicamentos destinados a serem usados em espécies susceptíveis às EET.		
†	5.	Resultados que demonstrem que o novo excipiente não interfere com a especificação de produto acabado (se apropriado).		

35	Alteração do peso do revestimento dos comprimidos e do invólucro das cápsulas	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a)	Formas farmacêuticas orais de libertação imediata	1, 3, 4	1, 4	IA
b)	Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições				
†	1.	O perfil de dissolução do novo produto, determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala piloto, é comparável ao antigo. Para os medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto deve ser comparável ao antigo.		
†	2.	O revestimento não constitui um factor crítico para o mecanismo de libertação.		
†	3.	A especificação do produto acabado foi apenas actualizada, se aplicável, no que respeita ao peso e às dimensões.		
†	4.	Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as normas orientadoras aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala de piloto ou à escala de produção. Os dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses estão à disposição do requerente e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão imediatamente enviados às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção).		
Documentação				
†	1.	Actualização das páginas da Parte II A, II B e II F1 (antiga Parte IIF1) ou equivalente no formato DTC.		
†	2.	Estudo comparativo do perfil de dissolução de pelo menos dois lotes à escala piloto da nova formulação e dois lotes de produção da formulação actual (não há diferenças significativas no que diz respeito à comparabilidade, c.f. norma orientadora sobre biodisponibilidade e bioequivalência, anexo II; os princípios descritos nesta norma orientadora para medicamentos de uso humano devem ainda ser tidos em conta para os medicamentos veterinários, se se revelarem pertinentes). Para os medicamentos à base de plantas, poderá ser considerada aceitável a apresentação de resultados comparativos de desagregação.		
†	3.	Justificação para a não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com a norma orientadora em vigor “ <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> ”.		
†	4.	Devem ser indicados os números dos lotes usados no estudo de estabilidade.		

36	Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Formas farmacêuticas esterilizadas e medicamentos biológicos	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
	b) Outras formas farmacêuticas	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
Condições				
†	1.	Não há alteração da composição quantitativa ou qualitativa do recipiente.		
†	2.	A alteração não se refere a um componente fundamental do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado.		
†	3.	Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio superfície/volume, foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as normas orientadoras aplicáveis, em pelo menos, dois lotes à escala piloto (três, no caso de medicamentos biológicos), ou em lotes à escala de produção e existem dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses (seis meses no caso de medicamentos biológicos) à disposição do requerente. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão imediatamente enviados às autoridades competentes em caso de especificações diferentes ou potencialmente diferentes no final do prazo de validade (com proposta de acção).		
Documentação				
†	1.	Actualização da secção da Parte II C ou equivalente no formato DTC (incluindo descrição, desenho detalhado, composição do recipiente e do material de fecho).		
†	2.	Devem ser indicados os números dos lotes usados no estudo de estabilidade, se aplicável.		
†	3.	Amostras do novo recipiente/fecho, se aplicável (ver as exigências em vigor relativas às amostras nas instruções ao requerente).		

37 Alteração da especificação do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Limites de especificação mais estreitos	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Adição de um novo parâmetro de ensaio	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IB
Condições			
† 1.	A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração do tipo II).		
† 2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.		
† 3.	Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.		
† 4.	Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.		
† 5.	O método analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento.		
Documentação			
† 1.	Actualização da secção relevante da Parte II F (antiga Part IIE) ou equivalente no formato DTC.		
† 2.	Tabela comparativa das especificações actuais e propostas.		
† 3.	Detalhes sobre qualquer método analítico novo e dados de validação.		
† 4.	Resultados analíticos de lotes referentes a pelo menos dois lotes para todos os ensaios da nova especificação.		

38 Alteração do procedimento analítico do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3, 4, 5	1	IA
b) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
c) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição ou a adição de um procedimento analítico	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Condições			
1. O método de análise deve permanecer inalterado (por exemplo, permite-se uma alteração a nível da dimensão ou temperatura da coluna, mas não um tipo diferente de coluna ou de método).			
2. Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.			
3. Os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.			
4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.			
5. O método analítico não é aplicável a uma substância activa biológica ou a um excipiente biológico do medicamento.			
Documentação			
1. Actualização da secção da Parte II E or equivalente no formato DTC, a qual inclui a descrição da metodologia analítica, um sumário dos resultados de validação, especificações revistas para as impurezas (se aplicável); actualização das secções relevantes da Parte IIF ou equivalentes no formato DTC (se aplicável).			
2. Resultados de validação comparativos demonstrando que o ensaio actual e o proposto são equivalentes.			

39	Alteração ou adição da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranhuras/marcações de partição) de comprimidos ou da marcação gráfica de cápsulas, incluindo substituição ou adição de tintas utilizadas na marcação do produto.	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
		1, 2	1, 2	IA
Condições				
†	1.	As especificações para libertação do produto acabado e as especificações relativas ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto a aparência).		
†	2.	Qualquer tinta nova deve cumprir com o disposto na legislação farmacêutica aplicável.		
Documentação				
†	1.	Actualização das secções relevantes da Parte II A, II C (no caso de uma nova tinta), IID e II F (antiga Parte IIE) ou equivalentes no formato DTC (incluindo um desenho detalhado ou uma descrição escrita da aparência actual e proposta).		
†	2.	Amostras de produto acabado, se aplicável (ver as exigências em vigor relativas às amostras nas instruções ao requerente).		

40	Alteração das dimensões dos comprimidos, cápsulas, supositórios ou pessários sem alteração da sua composição quantitativa ou qualitativa nem do seu peso médio	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada e comprimidos com ranhura	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
	b) Todos os restantes comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários	1, 2	1, 4	IA
Condições				
†	1.	O perfil de dissolução do produto reformulado é comparável ao antigo. Para os medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto deve ser comparável ao antigo.		
†	2.	As especificações do produto acabado para a libertação de lote e fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito à dimensão).		
Documentação				
†	1.	Actualização das secções relevantes das Partes II B e II F1 (antiga Parte IIE1) (incluindo um desenho detalhado da situação actual e proposta).		
†	2.	Resultados de dissolução comparativos respeitantes a pelo menos um lote piloto/produção das dimensões actual e proposta (não há diferenças significativas no que diz respeito à comparabilidade, cf. norma orientadora sobre biodisponibilidade e bioequivalência, anexo II; os princípios descritos nesta norma orientadora para medicamentos de uso humano devem ainda ser tidos em conta para os medicamentos veterinários, se se revelarem pertinentes). Para os medicamentos à base de plantas, a apresentação de resultados comparativos da desagregação poderá ser aceitável.		
†	3.	Justificação para a não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com a norma orientadora em vigor, “ <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioequivalence and Bioavailability</i> ”.		
†	4.	Amostras do produto acabado, se aplicável (ver as exigências em vigor relativas às amostras nas instruções ao requerente).		
†	5.	Quando aplicável, devem ser apresentados resultados do ensaio de divisibilidade dos comprimidos na libertação do lote com o compromisso de serem submetidos resultados do mesmo no fim do prazo de validade.		

41 Alteração da dimensão da embalagem do produto acabado	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc) de uma embalagem			
1. A alteração insere-se no intervalo das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens	1, 2	1, 3	IA
2. A alteração não se insere no intervalo das dimensões actualmente aprovadas para as embalagens	1, 2	1, 2, 3	IB
b) Alteração do peso do enchimento/volume de enchimento de produtos multidoses não parentéricos	1, 2	1, 2, 3	IB
Condições			
1.	A nova dimensão da embalagem deve ser coerente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.		
2.	O material de acondicionamento primário permanece inalterado.		
Documentação			
1.	Actualizações das secções relevantes das Partes II A, II C e II F (antiga Parte IIE).		
2.	Justificação da nova dimensão da embalagem, demonstrando que a nova dimensão da embalagem é coerente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.		
3.	Declaração em como os estudos de estabilidade serão conduzidos para produtos cujos parâmetros de estabilidade poderão ser afectados. Devem ser apresentados os resultados de estabilidade se não estiverem dentro das especificações aprovadas (com proposta de acção).		

42 Alteração de:	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Prazo de validade do produto acabado			
1. Na embalagem comercial	1, 2, 3	1, 2	IB
2. Após a abertura inicial	1, 2	1, 2	IB
3. Após diluição ou reconstituição	1, 2	1, 2	IB
b) Condições de armazenamento do produto acabado ou do produto diluído/reconstituído	1, 2, 4	1, 2	IB
Condições			
1.	Os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações relevantes acordadas continuam a ser observadas.		
2.	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.		
3.	O prazo de validade não excede cinco anos.		
4.	O produto em causa não é um medicamento biológico.		
Documentação			
1.	Actualização das secções relevantes da Parte II G (antiga Parte IIF) ou equivalente no formato DTC, deve incluir, resultados de estudos de estabilidade a tempo real apropriados, realizados de acordo com as normas orientadoras aplicáveis, em pelo menos dois lotes de produto acabado à escala de produção acondicionados na embalagem autorizada e/ou após abertura inicial ou reconstituição, conforme seja apropriado. Os resultados dos ensaios microbiológicos devem também ser incluídos, quando aplicável.		
2.	Cópia das especificações do produto acabado aprovadas no fim do prazo de validade e ainda quando aplicável, especificações após diluição/reconstituição ou abertura inicial.		

43 Adição ou substituição ou supressão de um dispositivo de medição ou administração que não faça parte integrante do acondicionamento primário (excluem-se os dispositivos espaçadores para inaladores de válvula doseadora)	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a) Medicamentos para uso humano			
1. Adição ou substituição	1, 2	1, 2, 4	IA
2. Supressão	3		IB
b) Medicamentos veterinários	1, 2	1, 3, 4	IB
Condições			
1. O dispositivo de medição proposto deve administrar com exactidão a dose necessária do produto em causa, em conformidade com a posologia aprovada. Devem estar disponíveis os resultados desses estudos.			
2. O novo dispositivo é compatível com o medicamento.			
3. O medicamento continua a ser administrado com exactidão.			
Documentação			
1. Actualização da secção da Parte II A e Parte II C ou equivalentes no formato DTC (incluindo a descrição, o desenho detalhado, a composição do material do dispositivo e o fornecedor, conforme seja apropriado).			
2. Prova da marcação CE.			
3. Para os dispositivos deve fazer-se referência à marcação CE, quando aplicável, ou no caso da marcação CE não existir, deve-se apresentar os resultados sobre a exactidão, a precisão e a compatibilidade do dispositivo.			
4. Amostras do novo dispositivo, se aplicável (ver as exigências em vigor relativas às amostras nas instruções ao requerente).			

44	Alteração da especificação de um dispositivo de medição ou administração de um medicamento veterinário	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
a)	Limites de especificação mais estreitos	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Adição de um novo parâmetro de ensaio	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Condições				
†	1. A alteração não resulta de qualquer compromisso de revisão dos limites de especificação assumido em avaliações anteriores (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II).			
†	2. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.			
†	3. Qualquer alteração deve efectuar-se dentro do intervalo dos limites actualmente aprovados.			
†	4. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma inovadora.			
Documentação				
†	1. Actualização da secção relevante da Parte IIC ou equivalente no formato DTC.			
†	2. Tabela comparativa das especificações actuais e proposta.			
†	3. Detalhes sobre qualquer método analítico novo e dados de validação.			
†	4. Resultados analíticos de dois lotes de produção para todos os ensaios da nova especificação.			

45	Alteração do procedimento analítico de um dispositivo de medição ou administração de um medicamento veterinário	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	a) Alteração menor de um procedimento analítico	1, 2, 3	1	IA
	b) Outras alterações de um procedimento analítico, incluindo a substituição do procedimento analítico aprovado por um novo	2, 3, 4	1, 2	IB
Condições				
†	1.	Está provado que o procedimento analítico novo ou actualizado é pelo menos, equivalente ao procedimento analítico anterior.		
†	2.	Foram efectuados estudos de (re)validação adequados, em conformidade com as normas orientadoras aplicáveis.		
†	3.	Os resultados de validação do procedimento comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.		
†	4.	Nenhum procedimento analítico novo diz respeito a uma técnica inovadora não-normalizada ou a uma técnica normalizada de forma inovadora.		
Documentação				
†	1.	Actualização das secções da Parte II C ou equivalente no formato DTC a qual inclui a descrição da metodologia analítica e o sumário dos dados de validação.		
†	2.	Resultados de validação comparativa demonstrando que o ensaio proposto é equivalente ao actual.		

46 Alteração do resumo das características do medicamento de um medicamento essencialmente similar, na sequência de uma decisão da Comissão relativa a uma arbitragem para um medicamento original, em conformidade com o artigo 30º da Directiva 2001/83/CE ou o artigo 34º da Directiva 2001/82/CE	Condições a satisfazer	Documentação a submeter	Tipo de procedimento
	1, 2	1	IB
Condições			
† 1. O resumo das características do medicamento proposto é idêntico, nos pontos aplicáveis, ao resumo anexo à Decisão da Comissão relativa ao procedimento de arbitragem para o medicamento original.			
† 2. O pedido deve ser submetido no prazo de noventa dias após a publicação da Decisão da Comissão.			
Documentação			
† 1. Cópia do resumo das características do medicamento anexado à Decisão da Comissão relativa ao procedimento de arbitragem.			