

II

(Comunicações)

COMUNICAÇÕES ORIUNDAS DAS INSTITUIÇÕES, ÓRGÃOS E ORGANISMOS DA UNIÃO EUROPEIA

COMISSÃO EUROPEIA

Comunicação da Comissão – Orientações relativas às especificações das diversas categorias de alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários

(2010/C 17/01)

1. INTRODUÇÃO

O Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de Novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários ⁽¹⁾, a seguir designado «regulamento relativo às alterações», foi publicado no Jornal Oficial em 12 de Dezembro de 2008. O regulamento relativo às alterações visa criar um quadro normativo mais simples, claro e flexível para o tratamento das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos, preservando um elevado nível de protecção da saúde pública e da sanidade animal.

O regulamento relativo às alterações estabelece as regras gerais aplicáveis aos tipos e classificação das alterações nos artigos 2.º e 3.º, e no anexo II. Além disso, o artigo 4, n.º 1, alínea a), incumbe a Comissão da elaboração das orientações relativas às especificações das diversas categorias de alteração.

Por conseguinte, as presentes orientações fornecem as especificações da classificação das alterações nas seguintes categorias em conformidade com o artigo 2.º do regulamento relativo às alterações: alterações menores de tipo IA, alterações menores de tipo IB e alterações maiores de tipo II, especificando ainda, se for o caso, os dados científicos a apresentar para alterações específicas e o processo de documentação dos referidos dados. Importa salientar que a documentação geral que acompanha todos os pedidos de alterações ao termo de uma autorização de introdução no mercado é definida no anexo IV do regulamento relativo às alterações e nas orientações da Comissão relativas à aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, III e IV do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de Novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.

As definições relevantes para as presentes orientações constam da Directiva 2001/82/CE, da Directiva 2001/83/CE, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e do regulamento relativo às alterações. Além disso, para efeitos das presentes orientações, «métodos de ensaio» tem o mesmo significado que «procedimento analítico» e «limites» tem o mesmo significado que «critérios de aceitação». «Parâmetro de especificação» designa o atributo de qualidade para o qual são definidos o procedimento analítico e os limites, como, por exemplo, doseamento, identidade, teor de água. Por conseguinte, a adição ou supressão de um parâmetro de especificação inclui o correspondente método de ensaio e os respectivos limites.

Nos casos em que seja necessário fazer referência a alterações específicas nas presentes orientações, a alteração em causa deve ser citada com recurso à seguinte estrutura: X.N.x.n

- X refere-se à letra maiúscula correspondente ao capítulo no anexo às presentes orientações do qual consta a alteração (por exemplo, A, B, C ou D)
- N refere-se ao número romano correspondente à secção de um capítulo da qual consta a alteração (por exemplo, I, II, III ...)
- x refere-se à letra correspondente à subsecção de um capítulo da qual consta a alteração (por exemplo, a, b, c ...)
- n refere-se ao número atribuído no anexo às presentes orientações a uma alteração específica (por exemplo, 1, 2, 3 ...)

As presentes orientações serão actualizadas regularmente, tendo em conta as recomendações formuladas em conformidade com o artigo 5.º do regulamento e os progressos científicos e técnicos.

(1) JO L 334 de 12.12.2008, p. 7.

2. ORIENTAÇÕES PARA A CLASSIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES MENORES DE TIPO IA, ALTERAÇÕES MENORES DE TIPO IB E ALTERAÇÕES MAIORES DE TIPO II

O anexo às presentes orientações está dividido em quatro capítulos que classificam as alterações com respeito a: A) Alterações administrativas; B) Alterações de qualidade; C) Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância; D) Alterações específicas do dossiê principal do plasma e dos dossiês principais dos antigénios das vacinas.

Conteúdo do anexo para cada capítulo:

- Uma lista de alterações que devem ser classificadas como alterações menores de tipo IA ou alterações maiores de tipo II, em conformidade com as definições do artigo 2.º do regulamento relativo às alterações e com as classificações previstas no anexo II do regulamento relativo às alterações. São também indicadas as alterações menores de tipo IA que estão sujeitas a notificação imediata nos termos do artigo 8.º, n.º 1, do regulamento relativo às alterações.
- Uma lista de exemplos que devem ser considerados alterações menores de tipo IB, tendo presente que esta categoria é aplicada por regra geral nos termos do artigo 3.º do regulamento relativo às alterações e que o anexo às presentes orientações não procura, por conseguinte, definir uma lista exaustiva para esta categoria de alterações.

O anexo não aborda a classificação das extensões, pois o anexo I do regulamento relativo às alterações apresenta uma lista exaustiva das mesmas. Todas as alterações especificadas no anexo I do regulamento relativo às alterações devem ser consideradas extensões das autorizações de introdução no mercado e nenhuma outra alteração pode ser classificada como tal.

Quando não estejam reunidas uma ou várias das condições previstas no anexo às presentes orientações em relação a uma alteração menor de tipo IA, a alteração em causa pode ser apresentada como uma alteração de tipo IB, salvo se estiver classificada especificamente como uma alteração maior de tipo II.

Os dados de suporte específicos para alterações de tipo IB e II dependerão da natureza específica da alteração. Em alguns casos, é feita referência a orientações científicas específicas.

Além disso, se uma alteração implicar uma revisão do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo (nas presentes orientações designados colectivamente «informação sobre o medicamento»), essa revisão considera-se uma parte integrante da alteração. Nesses casos, é necessário fazer

acompanhar o pedido pela informação actualizada sobre o medicamento. Devem ser fornecidas reproduções ou amostras nos termos das «Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia», volume 2A, Procedimentos de autorizações de introdução no mercado, capítulo 7, Informação geral das Informações aos requerentes de autorizações de introdução no mercado (a seguir designadas «capítulo 7 das Informações aos requerentes») ou conforme definido com o Estado-Membro de referência ou com a Agência caso a caso.

Não é necessário notificar as autoridades competentes da actualização de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou da Farmacopeia nacional de um Estado-Membro, desde que se implemente a monografia no prazo de seis meses a seguir à sua publicação e se faça referência à «edição actual» no processo de um medicamento autorizado.

Qualquer alteração ao conteúdo do processo de suporte de um certificado de conformidade emitido pela Farmacopeia Europeia deve ser apresentada à Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (DEQM). Caso o certificado seja revisto na sequência da avaliação desta alteração pela DEQM, deve proceder-se à correspondente actualização de qualquer autorização de introdução no mercado conexa.

No que respeita à parte III, n.º 1, do anexo I da Directiva 2001/83/CE, as alterações aos dossiês principais do plasma (a seguir designados «DPP») e aos dossiês principais dos antigénios das vacinas (DPAV) seguem os procedimentos de avaliação previstos no regulamento relativo às alterações. Assim, no capítulo D das presentes orientações é apresentada uma lista de alterações específicas desses DPP e DPAV. Após a revisão das alterações, deve proceder-se à actualização de qualquer autorização de introdução no mercado conexa em conformidade com o capítulo B.V das presentes orientações. Caso a documentação do plasma humano utilizado como matéria-prima para um medicamento derivado do plasma não seja apresentada como DPP, as alterações a essa matéria-prima descritas no processo de autorização de introdução no mercado devem também ser tratadas em conformidade com o presente anexo.

Nas presentes orientações, as referências a alterações ao processo de autorização de introdução no mercado significam adição, substituição ou supressão, salvo indicação específica em contrário. Caso as modificações ao processo sejam apenas de natureza editorial, em geral não devem ser apresentadas como uma alteração distinta e podem ser incluídas numa alteração respeitante àquela parte do processo. Nesses casos, deve ser entregue uma declaração de que as modificações de natureza editorial não alteram o conteúdo da parte do processo em questão além da substância da alteração apresentada.

ANEXO

<i>Tópico/Âmbito das alterações</i>	<i>Alteração</i>	<i>Página</i>
A. ALTERAÇÕES ADMINISTRATIVAS	1-7	4
B. ALTERAÇÕES DE QUALIDADE		5
I. Substância Activa		5
a) Fabrico	1-5	5
b) Controlo da substância activa	1-2	9
c) Sistema de fecho dos recipientes	1-3	11
d) Estabilidade	1	13
e) Espaço de desenvolvimento	1-3	13
II. Produto Acabado		14
a) Descrição e composição	1-6	14
b) Fabrico	1-5	18
c) Controlo dos excipientes	1-4	23
d) Controlo do produto acabado	1-3	25
e) Sistema de fecho dos recipientes	1-7	26
f) Estabilidade	1	30
g) Espaço de desenvolvimento	1-3	31
III. Certificado de conformidade/EET/monografias	1-2	32
IV. Dispositivos Médicos	1-3	34
V. Alterações a uma autorização de introdução no mercado resultantes de outros procedimentos de regulamentação		35
a) DPP/DPAV	1-2	35
b) Arbitragem	1	36
c) Protocolo de gestão de alterações	1	37
C. ALTERAÇÕES DE SEGURANÇA, EFICÁCIA E FARMACOVIGILÂNCIA		37
I. Medicamentos para uso humano e veterinário	1-9	37
II. Medicamento veterinário – alterações específicas	1-6	40
D. DPP/DPAV	1-23	41

A. ALTERAÇÕES ADMINISTRATIVAS

A.1 Alteração do nome e/ou endereço do titular da autorização de introdução no mercado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1, 2	IA _{IN}
Condições			
1. O titular da autorização de introdução no mercado continua a ser a mesma entidade jurídica.			
Documentação			
1. Um documento formal de um organismo oficial reconhecido (por exemplo, uma câmara de comércio) em que seja mencionado o nome novo ou o endereço novo.			
2. Informação sobre o medicamento revista.			
A.2 Alteração do nome (de fantasia) do medicamento	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) para medicamentos autorizados no âmbito do procedimento centralizado	1	1, 2	IA _{IN}
b) para medicamentos autorizados no âmbito do procedimento a nível nacional		2	IB
Condições			
1. Foi concluída a verificação da EMEA relativa à aceitabilidade do novo nome e o resultado foi positivo.			
Documentação			
1. Cópia da carta de aceitação do novo nome (de fantasia) pela EMEA.			
2. Informação sobre o medicamento revista.			
A.3 Alteração do nome da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Condições			
1. A substância activa permanece inalterada.			
2. Para medicamentos veterinários destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, o nome novo foi publicado no Regulamento (CE) n.º 470/2009 antes da aplicação da alteração.			
Documentação			
1. Comprovativo de aceitação pela OMS ou cópia da lista de DCI. No caso de medicamentos à base de plantas, uma declaração de que o nome está em conformidade com a nota de orientação relativa à qualidade dos medicamentos à base de plantas e com as orientações relativas à declaração de substâncias derivadas de plantas e preparações à base de plantas em medicamentos à base de plantas (tradicionais).			
2. Informação sobre o medicamento revista.			
A.4 Alteração do nome e/ou endereço de um fabricante (incluindo, se for o caso, os locais de controlo da qualidade pertinentes) ou fornecedor da substância activa, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizado no fabrico da substância activa (se for especificado no processo do produto) nos casos em que não conste do processo aprovado um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1, 2, 3	IA
Condições			
1. O local de fabrico e as operações de fabrico permanecem inalterados.			
Documentação			
1. Um documento formal de um organismo oficial reconhecido (por exemplo, uma câmara de comércio) em que seja mencionado o nome novo e/ou o endereço novo.			
2. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).			
3. Em caso de alteração do nome do titular do dossiê principal da substância activa, uma «carta de acesso» actualizada.			
A.5 Alteração do nome e/ou endereço de um fabricante do produto acabado, incluindo os locais de controlo da qualidade	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Fabricante responsável pela libertação dos lotes	1	1, 2	IA _{IN}

b) Todos os outros	1	1, 2	IA
Condições			
1. O local de fabrico e as operações de fabrico permanecem inalterados.			
Documentação			
1. Cópia da autorização de fabrico modificada, se estiver disponível, ou um documento formal de um organismo oficial reconhecido (por exemplo, uma câmara de comércio ou, se não estiver disponível, uma agência reguladora) em que seja mencionado o nome novo e/ou o endereço novo.			
2. Se for aplicável, a rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo a informação sobre o medicamento revista, se for adequado.			
A.6 Alteração do código ATC/código ATC Vet	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1, 2	IA
Condições			
1. Alteração após concessão ou rectificação do código ATC pela OMS/código ATC Vet.			
Documentação			
1. Comprovativo de aceitação (pela OMS) ou cópia da lista de códigos ACC (Vet).			
2. Informação sobre o medicamento revista.			
A.7 Supressão de locais de fabrico (incluindo locais de fabrico de substâncias activas, de produtos intermédios ou acabados, locais de acondicionamento, instalações do fabricante responsável pela libertação dos lotes, locais de realização do controlo dos lotes) ou fornecedores de quaisquer matérias-primas, reagentes ou excipientes (se for mencionado no processo)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1, 2	1, 2	IA
Condições			
1. Continua a existir pelo menos um local/fabricante, conforme à autorização anterior, que executa as mesmas funções dos locais ou fabricantes visados pela supressão.			
2. A supressão não deve ficar a dever-se a deficiências críticas do processo de fabrico.			
Documentação			
1. O formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os fabricantes «actuais» e «propostos» indicados na secção 2.5 do formulário de pedido (parte IA).			
2. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo a informação sobre o medicamento revista, se for adequado.			

B. ALTERAÇÕES DE QUALIDADE

B.I SUBSTÂNCIA ACTIVA

B.I.a) Fabrico

B.I.a.1 Alteração do fabricante de uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância activa ou alteração do fabricante (incluindo, se for o caso, os locais de controlo da qualidade pertinentes) da substância activa nos casos em que não conste do processo aprovado um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) O fabricante proposto integra o mesmo grupo farmacêutico que o fabricante actualmente aprovado	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Introdução de um novo fabricante da substância activa apoiado por um DPSA			II

c) O fabricante proposto utiliza uma via de síntese ou condições de fabrico substancialmente diferentes, com potencial para alterar características de qualidade importantes da substância activa, tais como o perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo de modo a exigir qualificação ou propriedades físico-químicas com impacto na biodisponibilidade.			II
d) Novo fabricante de material para o qual seja necessária uma avaliação da segurança vírica e/ou do risco de EET			II
e) A alteração diz respeito a uma substância activa biológica ou uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no fabrico de um medicamento biológico/imunológico.			II
f) Alterações aos métodos de controlo da qualidade da substância activa; substituição ou adição de um local de realização do controlo dos lotes/ensaios	2, 4	1, 5	IA

Condições

1. Para as matérias-primas e reagentes, as especificações (incluindo nos controlos de processos, dos métodos de análise de todos os materiais) são idênticas às já aprovadas. Para os produtos intermédios e substâncias activas, as especificações (incluindo nos controlos de processos, dos métodos de análise de todos os materiais), o método de preparação (incluindo o tamanho do lote) e a via de síntese pormenorizada são idênticos aos já aprovados.
2. A substância activa não é uma substância biológica/imunológica ou esterilizada.
3. Nos casos em que os processos impliquem a utilização de materiais de origem humana ou animal, o fabricante não utiliza um fornecedor novo para o qual seja necessária uma avaliação da segurança vírica ou de conformidade com a *Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário* mais recente.
4. A transferência de métodos das instalações antigas para as instalações novas foi concluída com êxito

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), se for aplicável.
2. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, se for aplicável, de que a via de síntese (ou, no caso dos medicamentos à base de plantas, o método de preparação, a origem geográfica, a produção do medicamento à base de plantas e o processo de fabrico), os procedimentos de controlo da qualidade e as especificações da substância activa e da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância activa (se for aplicável) são iguais aos já aprovados.
3. Um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia para efeitos de EET para qualquer origem de material nova ou, se for aplicável, provas documentais de que a origem específica do material com risco de EET já foi sujeita a uma avaliação pela autoridade competente e está em conformidade com a *Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário* mais recente. A informação deve incluir os seguintes elementos: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é um derivado, país de origem dos animais de base, o seu uso e aceitação anterior. No caso do procedimento centralizado, esta informação deve ser incluída num quadro A (e B, se for o caso) de EET actualizado.
4. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, pelo menos, dois lotes (mínimo da escala-piloto) da substância activa relativos aos fabricantes/instalações actuais e propostos.
5. O formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os fabricantes «actuais» e «propostos» indicados na secção 2.5 do formulário de pedido (parte IA).
6. Uma declaração da pessoa qualificada (PQ) de cada um dos titulares da autorização de fabrico mencionados no pedido em que a substância activa seja utilizada como matéria-prima e uma declaração da pessoa qualificada (PQ) de cada um dos titulares da autorização de fabrico mencionados no pedido como responsáveis pela libertação dos lotes. Estas declarações devem mencionar que as operações do(s) fabricante(s) da substância activa mencionados no pedido estão em conformidade com as directrizes circunstanciadas das boas práticas de fabrico de matérias-primas. Em determinadas circunstâncias, poderá ser aceitável apenas uma declaração. Ver a nota à alteração n.º B.II.b.1.
7. Se for pertinente, um compromisso do fabricante da substância activa de que manterá o titular da autorização de introdução no mercado informado relativamente a quaisquer alterações do processo de fabrico, das especificações e dos procedimentos analíticos da substância activa.

B.I.a.2 Alterações do processo de fabrico da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração menor do processo de fabrico da substância activa	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Alteração significativa do processo de fabrico da substância activa que possa ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento			II
c) A alteração diz respeito a uma substância biológica/imunológica ou ao uso de uma substância derivada por um processo químico diferente no fabrico de um medicamento biológico/imunológico e não está associada um protocolo			II
d) A alteração diz respeito a um medicamento à base de plantas e foi alterado um dos seguintes elementos: origem geográfica, processo de fabrico ou produção			II
e) Alteração menor da parte restrita do dossiê principal de uma substância activa		1, 2, 3, 4	IB

Condições

1. Inexistência de alterações adversas do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas.
2. A via de síntese permanece inalterada, ou seja, os produtos intermédios continuam a ser os mesmos e não são utilizados reagentes, catalisadores ou solventes novos no processo. No caso dos medicamentos à base de plantas, a origem geográfica, a produção da substância à base de plantas e o processo de fabrico permanecem inalterados.
3. As especificações da substância activa ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.
4. A alteração é descrita na íntegra na parte aberta (do requerente) do dossiê principal de uma substância activa, se for aplicável.
5. A substância activa não é uma substância biológica/imunológica.
6. A alteração não diz respeito à origem geográfica, ao processo de fabrico ou à produção de um medicamento à base de plantas.
7. A alteração não diz respeito à parte restrita do dossiê principal de uma substância activa.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso) e do dossiê principal da substância activa aprovado (se for aplicável), incluindo uma comparação directa do processo actual e do processo novo.
2. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, pelo menos, dois lotes (mínimo da escala-piloto) fabricados de acordo com o processo actual aprovado e com o processo proposto.
3. Cópia das especificações aprovadas da substância activa.
4. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, se for aplicável, de que não existem alterações do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas, a via de síntese permanece inalterada e as especificações da substância activa ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.

Nota: Para B.I.a.2.b. No caso de substâncias activas químicas, isto diz respeito a alterações significativas da via de síntese ou das condições de fabrico, com potencial para alterar características de qualidade importantes da substância activa, tais como o perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo de modo a exigir qualificação ou propriedades físico-químicas com impacto na biodisponibilidade.

B.I.a.3 Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) da substância activa ou do produto intermédio	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Aumento até dez vezes, no máximo, do tamanho do lote actualmente aprovado	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Redução da escala	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) A alteração requer a avaliação da comparabilidade de uma substância activa biológica/imunológica			II
d) Aumento superior a dez vezes do tamanho do lote actualmente aprovado		1, 2, 3, 4	IB

e) A escala de uma substância activa biológica/ imunológica é aumentada/diminuída sem alteração do processo (por exemplo, duplicação da linha)		1, 2, 3, 4	IB
--	--	------------	----

Condições

1. As eventuais alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento ou pela redução de escala, como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes.
2. Relativamente ao tamanho dos lotes proposto, devem estar disponíveis os resultados de ensaios realizados a, pelo menos, dois lotes de acordo com as especificações.
3. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.
4. A alteração não afecta adversamente a reprodutibilidade do processo.
5. A alteração não deve resultar nem de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico nem de dúvidas sobre a estabilidade.
6. As especificações da substância activa ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.
7. A substância activa não é esterilizada.
8. O tamanho do lote actualmente aprovado não obteve a aprovação através de uma alteração de tipo IA.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Os números dos lotes ensaiados com o tamanho do lote proposto.
3. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, no mínimo, um lote de produção da substância activa ou produto intermédio, conforme adequado, fabricado nos tamanhos actualmente aprovado e proposto. O titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar, a pedido, e comunicar os dados relativos aos dois lotes de produção completos seguintes, caso não correspondam às especificações (com proposta de acção).
4. Cópia das especificações aprovadas da substância activa (e do produto intermédio, se for aplicável).
5. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, conforme adequado, de que as alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento ou pela redução de escala (como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes), não afectam adversamente a reprodutibilidade do processo, não resultam de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade, e de que as especificações da substância activa ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.

B.Ia.4 Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites aplicáveis ao processo	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adição de um novo ensaio em processo e limites	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supressão de um ensaio em processo não significativo	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Alargamento dos limites de ensaio aprovados aplicáveis ao processo com um eventual efeito significativo na qualidade global da substância activa			II
e) Supressão de um ensaio em processo com um eventual efeito significativo na qualidade global da substância activa			II
f) Adição ou substituição de um ensaio em processo em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, como, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.
3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.

5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
6. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância activa biológica (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo dos ensaios em processo actuais e propostos.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo não constante da farmacopeia e dos dados de validação, se for pertinente.
4. Dados da análise de dois lotes de produção (três lotes de produção para substâncias biológicas, salvo justificação em contrário) da substância activa em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Fundamentação/avaliação de riscos do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, conforme for adequado, que demonstre que o parâmetro não é significativo.
6. Fundamentação do titular da AIM ou do DPSA, conforme for adequado, para o novo ensaio em processo e limites.

B.I.a.5 Alterações da substância activa de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Substituição da(s) estirpe(s) numa vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana			II

B.I.b) Controlo da substância activa

B.I.b.1 Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de uma substância activa, matéria-prima/produto intermédio/reagente utilizado no processo fabrico da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites das especificações aplicáveis aos medicamentos sujeitos a libertação oficial do lote	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Estreitamento dos limites das especificações	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Adição de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global da substância activa e/ou do produto acabado			II
f) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados para a substância activa			II
g) Alargamento dos limites das especificações aprovados para matérias-primas/produtos intermédios com um eventual efeito significativo na qualidade global da substância activa e/ou do produto acabado			II
h) Adição ou substituição (excluindo substâncias biológicas ou imunológicas) de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, como, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.

3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
6. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância activa biológica (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).
7. A alteração não diz respeito a uma impureza genotóxica.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.
4. Dados da análise de dois lotes de produção (três lotes de produção para substâncias biológicas, salvo justificação em contrário) da substância pertinente em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Se for caso disso, dados comparativos do perfil de dissolução relativos ao produto acabado de, pelo menos, um lote-piloto que contenha a substância activa em conformidade com a especificação actual e proposta. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
6. Fundamentação/avaliação de riscos do titular da AIM ou do DPSA, conforme for adequado, que demonstre que o parâmetro não é significativo.
7. Fundamentação do titular da AIM ou do DPSA, conforme for adequado, para o novo parâmetro de especificação e limites.

B.I.b.2 Alteração do procedimento analítico para a substância activa ou matéria-prima/reagente/produto intermédio utilizado no processo fabríco da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Supressão de um procedimento analítico para a substância activa ou matéria-prima/reagente/produto intermédio, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo	7	1	IA
c) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição) para um reagente sem um efeito significativo na qualidade global da substância activa	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Alteração (substituição) de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância activa biológica (por exemplo, mapa de péptidos, mapa de glicopéptidos, etc.)			II
e) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição) para a substância activa ou matéria-prima/produto intermédio		1, 2	IB

Condições

1. Foram efectuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.
2. Não houve alterações dos limites de impurezas totais nem foram detectadas impurezas não qualificadas novas.
3. O método analítico deve permanecer inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).
4. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância activa biológica (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
6. A substância activa não é biológica/imunológica.
7. Já foi autorizado um procedimento analítico alternativo para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi adicionado através de uma notificação de tipo IA/IA(IN).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição da metodologia analítica, um resumo dos dados de validação e especificações revistas no que respeita a impurezas (se for aplicável).
2. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio actual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de adição de um procedimento analítico novo.

B.I.c) *Sistema de fecho dos recipientes*

B.I.c.1 Alteração do acondicionamento primário da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Composição qualitativa e/ou quantitativa	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Composição qualitativa e/ou quantitativa para substâncias activas biológicas/imunológicas esterilizada e não congeladas			II
c) Substâncias activas líquidas (não esterilizadas)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Condições

1. O material de acondicionamento proposto deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes.
2. Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as condições da CIH e foram avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente dispõe, à data da aplicação, de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses. No entanto, caso o acondicionamento proposto seja mais resistente do que o actual, não é necessário dispor dos dados de estabilidade relativos a um período de três meses. Estes estudos devem estar concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade/período de repetição do ensaio (com proposta de acção).
3. Estão excluídas substâncias activas esterilizadas, líquidas e biológicas/imunológicas.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Dados adequados sobre o novo acondicionamento (por exemplo, dados comparativos de permeabilidade a O₂, CO₂, humidade, etc.), incluindo a confirmação de que o material cumpre os requisitos pertinentes da farmacopeia ou da legislação da União em matéria de materiais e objectos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os géneros alimentícios.
3. Se for caso disso, é necessário apresentar provas de que não existe interacção entre o conteúdo e o material de acondicionamento (por exemplo, não há migração de componentes do material proposto para o conteúdo e não há perda de componentes do produto na embalagem), incluindo a confirmação de que o material cumpre os requisitos pertinentes da farmacopeia ou da legislação da União em matéria de materiais e objectos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os géneros alimentícios.
4. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, conforme adequado, de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes em questão) e, se for pertinente, de que o requerente dispunha dos dados de estabilidade satisfatórios mínimos necessários à data da aplicação, não havendo nos dados disponíveis indicação de qualquer problema. Deve ainda haver garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).
5. Os resultados dos estudos de estabilidade realizados de acordo com as condições da CIH em relação aos parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção, para um período mínimo de três meses, e garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do período de repetição do ensaio aprovado (com proposta de acção).
6. Comparação das especificações de acondicionamento primário actuais e propostas, se for aplicável.

B.I.c.2 Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do acondicionamento primário da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites das especificações	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adição de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adição ou substituição de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração de tipo II), salvo se tiver sido objecto de avaliação anterior e acordada no âmbito de uma medida de acompanhamento.
2. A alteração não resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico do material de acondicionamento ou durante a conservação da substância activa.
3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.
4. Dados da análise do acondicionamento primário de dois lotes em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Fundamentação/avaliação de riscos do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, conforme for adequado, que demonstre que o parâmetro não é significativo.
6. Fundamentação do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do DPSA, conforme for adequado, para o novo parâmetro de especificação e limites.

B.I.c.3 Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário da substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo	5	1	IA

Condições

1. Foram efectuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.
2. O método analítico deve permanecer inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).
3. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
4. A substância activa/produto acabado não é biológico/imunológico.
5. Ainda existe um procedimento analítico registado para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi adicionado através de uma notificação de tipo IA/IA(IN).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição da metodologia analítica e um resumo dos dados de validação.
2. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio actual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de adição de um procedimento analítico novo.

B.I.d) Estabilidade

B.I.d.1 Alteração do período de reensaio/período de conservação ou condições de conservação da substância activa nos casos em que não conste do processo aprovado um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia que abranja o período de reensaio	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Período de reensaio/período de conservação			
1. Redução	1	1, 2, 3	IA
2. Extensão do período de reensaio com base na extrapolação de dados de estabilidade que não estejam de acordo com as orientações da CIH (*)			II
3. Extensão do período de conservação de uma substância activa biológica/imunológica que não esteja de acordo com um protocolo de estabilidade aprovado			II
4. Extensão ou introdução de um período de reensaio/conservação sustentado em dados em tempo real		1, 2, 3	IB
b) Condições de conservação			
1. Alteração para condições mais restritivas de conservação da substância activa	1	1, 2, 3	IA
2. Alteração das condições de conservação de substâncias activas biológicas/imunológicas, quando os estudos de estabilidade não tenham sido realizados em conformidade com um protocolo de estabilidade actualmente aprovado			II
3. Alteração das condições de conservação da substância activa		1, 2, 3	IB

Condições

1. A alteração não deve resultar nem de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico nem de dúvidas sobre a estabilidade.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso). Deve conter os resultados de estudos de estabilidade apropriados em tempo real, realizados de acordo com as orientações pertinentes sobre estabilidade em, pelo menos, dois (três para medicamentos biológicos) lotes à escala-piloto ou à escala de produção da substância activa no material de acondicionamento autorizado e que abranjam a duração do período de reensaio pedido ou as condições de conservação pedidas.
2. Confirmação de que os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo actualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações aplicáveis acordadas continuam a ser observadas.
3. Cópia das especificações aprovadas da substância activa.

(*) Nota: O período de reensaio não é aplicável a uma substância activa biológica/imunológica.

B.I.e) Espaço de desenvolvimento

B.I.e.1 Introdução de um novo espaço de desenvolvimento ou extensão de um espaço de desenvolvimento aprovado para a substância activa, no que respeita a	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Operação de uma unidade no processo de fabrico da substância activa, incluindo os controlos em processo e/ou os procedimentos analíticos resultantes		1, 2, 3	II
b) Procedimentos analíticos para matérias-primas/reagentes/produtos intermédios e/ou para a substância activa		1, 2, 3	II

Documentação

1. O espaço de desenvolvimento foi concebido em conformidade com as orientações científicas pertinentes europeias e internacionais. Resultados dos estudos de desenvolvimento do produto, do processo e analíticos (por exemplo, deve ser estudada a interacção dos diferentes parâmetros que formam o espaço de desenvolvimento, incluindo a avaliação dos riscos e estudos multivariados, conforme for adequado) que demonstrem, se for o caso, que foi alcançada uma compreensão mecanicista sistemática dos atributos materiais e dos parâmetros do processo para os atributos de qualidade críticos da substância activa.
2. Descrição do espaço de desenvolvimento em formato de quadro, incluindo as variáveis (atributos materiais e parâmetros do processo, conforme for adequado) e os intervalos propostos.
3. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).

B.I.e.2 Introdução de um protocolo de gestão de alterações após a aprovação relacionado com a substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2	II

Documentação

1. Descrição pormenorizada da alteração proposta.
2. Protocolo de gestão de alterações relacionado com a substância activa.

B.I.e.3 Supressão de um protocolo de gestão de alterações aprovado relacionado com a substância activa	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA _{IN}

Condições

1. A supressão do protocolo de gestão de alterações aprovado relacionado com a substância activa não resulta de acontecimentos imprevisíveis ou de resultados fora do âmbito das especificações durante a aplicação das alterações descritas no protocolo.

Documentação

1. Fundamentação para a supressão proposta.

B.II. PRODUTO ACABADO**B.II.a) Descrição e composição**

B.II.a.1 Alteração ou adição da gravação, do relevo ou de outras marcações, incluindo substituição ou adição de tintas utilizadas na marcação do produto	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações da gravação, do relevo ou de outras marcações	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Alterações das ranhuras/marcações de partição destinadas à divisão em doses iguais		1, 2, 3	IB

Condições

1. As especificações para libertação do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito à aparência).
2. Qualquer tinta deve cumprir o disposto na legislação farmacêutica aplicável.
3. As ranhuras/marcações de partição não se destinam à divisão em doses iguais.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo um desenho pormenorizado ou uma descrição escrita da aparência actual e da aparência nova, bem como informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Amostras do produto acabado, se for aplicável (ver Informações aos requerentes, Requisitos para amostras nos Estados-Membros).
3. Resultados dos ensaios adequados constantes da Farmacopeia Europeia que demonstrem equivalência em termos de características/dosagem correcta.

B.II.a.2 Alteração do formato ou das dimensões da forma farmacêutica	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários de libertação imediata	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada e comprimidos com ranhura para divisão em doses iguais		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condições

1. Se for aplicável, o perfil de dissolução do produto reformulado é comparável ao antigo. No que diz respeito aos 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 para libertação e as especificações do fim do prazo de validade do produto permanecem inalteradas (excepto no que diz respeito às dimensões).
3. A composição qualitativa ou quantitativa e o peso médio permanecem inalterados.
4. A alteração não diz respeito a um comprimido com ranhura para divisão em doses iguais.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo um desenho pormenorizado da situação actual e proposta, bem como informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Dados comparativos de dissolução relativos a, pelo menos, um lote-piloto das dimensões actuais e propostas [sem diferenças significativas no que respeita à comparabilidade; ver as orientações pertinentes sobre biodisponibilidade (para uso humano ou veterinário)]. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
3. Fundamentação para não ser apresentado um novo estudo de bioequivalência em conformidade com as orientações pertinentes sobre biodisponibilidade (para uso humano ou veterinário).
4. Amostras do produto acabado, se for aplicável (ver Informações aos requerentes, Requisitos para amostras nos Estados-Membros).
5. Resultados dos ensaios adequados constantes da Farmacopeia Europeia que demonstrem equivalência em termos de características/dosagem correcta.

B.II.a.3 Alterações da composição (excipientes) do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações dos componentes do sistema de coloração ou aromatização			
1. Adição, supressão ou substituição	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Aumento ou redução	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Medicamentos veterinários biológicos para administração por via oral em que a coloração ou o aromatizante seja importante para fins de consumo pela espécie animal a que se destinam			II
b) Outros excipientes			
1. Qualquer ajustamento menor da composição quantitativa do produto acabado no que respeita a excipientes	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Alterações qualitativas ou quantitativas num ou mais excipientes que possam ter repercussões significativas na segurança, qualidade ou eficácia do medicamento			II
3. Alteração respeitante a um medicamento biológico/imunológico			II
4. Qualquer excipiente novo que inclua o uso de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica ou do risco de EET			II

5. Alteração sustentada por um estudo de bioequivalência			II
6. Substituição de um único excipiente por outro excipiente comparável com as mesmas características funcionais e a um nível semelhante		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Condições

1. Não há alteração das características funcionais da apresentação farmacêutica, por exemplo, 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 atualizada apenas no que diz respeito à aparência/odor/sabor e, se for caso disso, à supressão de um teste de identificação.
4. Foram iniciados estudos de estabilidade de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes) e foram avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente dispõe (à data da aplicação para o tipo IA e à data de notificação para o tipo IB) de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses, e o perfil de estabilidade é semelhante à situação actualmente registada. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). Além disso, devem realizar-se ensaios de fotoestabilidade, se for caso disso.
5. Quaisquer componentes novos propostos devem cumprir o disposto nas directivas aplicáveis (por exemplo, as Directivas 94/36/CE e 2008/128/CE, relativas aos corantes que podem ser utilizados nos géneros alimentícios, e a Directiva 88/388/CEE relativa aos aromas).
6. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica ou de conformidade com a *Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário* mais recente.
7. Se for aplicável, a alteração não afecta a diferenciação entre dosagens e não tem repercussões negativas na aceitabilidade do sabor de formulações pediátricas.
8. O perfil de dissolução do novo produto, determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto, é comparável ao antigo [sem diferenças significativas no que respeita à comparabilidade; ver as orientações pertinentes sobre biodisponibilidade (para uso humano ou veterinário)]. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desagregação do novo produto é comparável ao antigo.
9. A alteração não resulta de problemas de estabilidade e/ou não deve suscitar dúvidas de segurança potenciais, ou seja, diferenciação entre dosagens.
10. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo o método de identificação de qualquer novo corante, se for o caso, bem como informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Uma declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes em questão) e, se for pertinente, de que o requerente dispunha dos dados de estabilidade satisfatórios mínimos necessários à data da aplicação, não havendo nos dados disponíveis indicação de qualquer problema. Deve ainda haver garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).
3. Os resultados dos estudos de estabilidade realizados de acordo com as condições da CIH em relação aos parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção, para um período mínimo de três meses, e garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).
4. Amostra do produto novo, se for aplicável (ver Informações aos requerentes, Requisitos para amostras nos Estados-Membros).
5. Um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia para qualquer componente de origem animal novo susceptível ao risco de EET ou, se for aplicável, provas documentais de que a origem específica do material com risco de EET já foi sujeita a uma avaliação pela autoridade competente e está em conformidade com a *Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário* mais recente. Devem ser incluídas as seguintes informações em relação a cada um desses materiais: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é um derivado, país de origem dos animais de base e o seu uso.

No caso do procedimento centralizado, esta informação deve ser incluída num quadro A (e B, se for o caso) de EET actualizado.

6. Dados que demonstrem que o excipiente novo não interfere nos métodos analíticos das especificações do produto acabado, se for adequado.
7. Deve ser apresentada uma fundamentação para a alteração/escolla de excipientes, etc. pelo desenvolvimento de medicamentos (incluindo aspectos de estabilidade e conservação antimicrobiana, se for adequado).
8. Para formas de dosagem sólidas, dados comparativos do perfil de dissolução de, pelo menos, dois lotes à escala-piloto do produto acabado na composição nova e antiga. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
9. Fundamentação para não ser apresentado um novo estudo de bioequivalência em conformidade com a *Norma Orientadora sobre a investigação de biodisponibilidade e bioequivalência*.
10. No caso de medicamentos veterinários destinados ao uso em espécies produtoras de géneros alimentícios, prova de que o excipiente se encontra classificado em conformidade com o artigo 14.º, n.º 2, alínea c), do Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Maio de 2009, que prevê procedimentos comunitários para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de substâncias farmacologicamente activas nos alimentos de origem animal, que revoga o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho e que altera a Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, ou, caso não conste, fundamentação de que o excipiente não tem actividade farmacológica na dose em que é administrado nos animais a que se destina.

B.II.a.4 Alteração do peso do revestimento das formas de dosagem oral ou do peso do invólucro das cápsulas	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Formas farmacêuticas orais sólidas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Formas farmacêuticas gastro-resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada em que o revestimento constitui um factor crítico para o mecanismo de libertação			II

Condições

1. O perfil de dissolução do novo produto, determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto, é comparável ao antigo. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser executáveis, o tempo de desagregação do novo produto é 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 orientações aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção, o requerente dispõe, à data da aplicação, de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses e há garantias de que estes estudos serão concluídos. Os dados serão transmitidos imediatamente 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. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Uma declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes em questão) e, se for pertinente, de que o requerente disponha dos dados de estabilidade satisfatórios mínimos necessários à data da aplicação, não havendo nos dados disponíveis indicação de qualquer problema. Deve ainda haver garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). Além disso, devem realizar-se ensaios de fotoestabilidade, se for caso disso.

B.II.a.5 Alteração da concentração de um medicamento parentérico de dose única para uso total em que a quantidade de substância activa por dose unitária (ou seja, a dosagem) permanece inalterada	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
B.II.a.6 Supressão do recipiente de solvente/diluyente da embalagem	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2	IB

Documentação

1. Fundamentação para a supressão, incluindo uma declaração respeitante às alternativas para a obtenção do solvente/diluyente necessário para uma utilização segura e eficaz do medicamento.
2. Informação sobre o medicamento revista.

B.II.b) *Fabrico*

B.II.b.1 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 cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Local de acondicionamento secundário	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Local de acondicionamento primário	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Local onde se realizam processos de fabrico, excepto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento secundário de medicamentos biológicos/imunológicos			II
d) Local que requer uma inspeção inicial ou uma inspeção específica do produto			II
e) Local onde se realizam processos de fabrico, excepto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento primário e secundário de medicamentos não esterilizados		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Local onde se realizam processos de fabrico, excepto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento secundário de medicamentos esterilizados fabricados através de métodos assépticos, excluindo medicamentos biológicos/imunológicos		1, 2, 3, 4, 5, 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 (ARM) de boas práticas de fabrico (BPF).
2. Local com autorização expressa (para fabricar a forma ou o produto farmacêutico em causa).
3. O medicamento em causa não é um produto esterilizado.
4. Se for pertinente, por exemplo, para suspensões e emulsões, existe um plano de validação ou foi realizada com sucesso uma validação do processo de fabrico nos termos do protocolo actual, com pelo menos três lotes à escala de produção.
5. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.

Documentação

1. Comprovativo de que o local proposto tem autorização expressa para a forma ou o produto farmacêutico em causa, ou seja:

Para um local de fabrico no EEE: uma cópia da autorização de fabrico actual. Bastará uma referência à base de dados EudraGMP assim que a versão pública estiver operacional.

Para um local de fabrico num país fora do EEE onde vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico: um certificado de BPF emitido nos últimos três anos pela autoridade competente pertinente.

Para um local de fabrico num país fora do EEE onde não vigore um acordo de reconhecimento mútuo desse tipo: um certificado de BPF emitido nos últimos três anos pelos serviços de inspeção de um Estado-Membro do EEE. Bastará uma referência à base de dados EudraGMP assim que a versão pública estiver operacional.

2. Se for pertinente, devem ser indicados os números dos lotes, o tamanho do lote correspondente e a data de fabrico dos lotes (≥ 33) utilizados no estudo de validação, devendo ainda ser apresentados os dados de validação ou o protocolo (plano) de validação a entregar.
3. O formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os fabricantes de produtos acabados «actuais» e «propostos» indicados na secção 2.5 do formulário de pedido (parte IA).
4. Cópia das especificações para libertação aprovadas e das especificações do fim do prazo de validade, se forem relevantes.
5. Dados da análise de um lote de produção e dois lotes à escala-piloto que simulem o processo de produção (ou dois lotes de produção) e dados comparativos relativos aos últimos três lotes do local anterior; os dados relativos aos dois lotes de produção seguintes devem ser disponibilizados, a pedido, ou comunicados caso não correspondam às especificações (com proposta de acção).

6. No caso de formulações semi-sólidas e líquidas em que a substância activa esteja presente sob a forma não dissolvida, dados de validação adequados, incluindo imagens microscópicas da distribuição granulométrica e morfologia.
7. i) Se o local de fabrico novo utilizar a substância activa como matéria-prima – Uma declaração da pessoa qualificada no local responsável pela libertação dos lotes de que a substância activa é fabricada em conformidade com as directrizes circunstanciadas das boas práticas de fabrico de matérias-primas adoptadas pela União.
- ii) Além disso, se o local de fabrico novo estiver localizado no EEE e utilizar a substância activa como matéria-prima – Uma declaração da pessoa qualificada do local de fabrico novo de que a substância activa utilizada é fabricada em conformidade com as directrizes circunstanciadas das boas práticas de fabrico de matérias-primas adoptadas pela União.
8. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
9. Se o local de fabrico e o local de acondicionamento primário forem diferentes, é necessário especificar e validar as condições de transporte e conservação a granel.

Notas: No caso de alteração de um local de fabrico ou no caso de um local de fabrico novo num país fora do EEE sem um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico, recomenda-se que os titulares da autorização de introdução no mercado consultem as autoridades competentes pertinentes antes de apresentarem a notificação e que forneçam informação sobre qualquer inspecção do EEE nos últimos dois ou três anos e/ou quaisquer inspecções do EEE programadas, incluindo as datas de inspecção, a categoria de produtos inspecionada, a autoridade supervisora e outras informações pertinentes. Isto irá facilitar a organização de uma inspecção de BPF pelos serviços de inspecção de um Estado-Membro, caso seja necessária.

Declarações da pessoa qualificada em relação a substâncias activas

Os titulares de autorizações de fabrico são obrigados a utilizar como matérias-primas apenas substâncias activas que tenham sido fabricadas em conformidade com BPF, sendo esperada uma declaração de cada um dos titulares de autorizações de fabrico que utilizem a substância activa como matéria-prima. Além disso, dado que a pessoa qualificada responsável pela certificação dos lotes assume a responsabilidade global por cada lote, é esperada uma declaração suplementar da pessoa qualificada responsável pela certificação dos lotes quando o local de libertação dos lotes é diferente dos locais atrás referidos.

Em muitos casos, só está envolvido um titular de autorização de fabrico e, assim, apenas será necessária uma declaração. No entanto, quando estejam envolvidos vários titulares de autorizações de fabrico, poderá ser aceitável apresentar apenas uma declaração assinada por uma pessoa qualificada em vez de apresentar várias declarações. Esta solução será aceite nas seguintes condições:

Na declaração está bem patente que é assinada em nome de todas as pessoas qualificadas envolvidas.

Os procedimentos são sustentados por um acordo técnico, conforme descrito no capítulo 7 do Manual de BPF, e a pessoa qualificada que apresenta a declaração é a pessoa identificada no acordo como o responsável específico pela conformidade com as boas práticas de fabrico dos fabricantes da substância activa. *Nota:* Estes procedimentos estão sujeitos a inspecção pelas autoridades competentes. Relembra-se aos requerentes que os titulares de autorizações de fabrico têm ao seu dispor uma pessoa qualificada nos termos do artigo 41.º da Directiva 2001/83/CE e do artigo 45.º da Directiva 2001/82/CE e localizada no EEE. Por conseguinte, não são aceitáveis declarações de funcionários dos fabricantes em países terceiros, incluindo os que estejam localizados em países parceiros de ARM.

De acordo com o artigo 46.º-A, n.º 1, da Directiva 2001/83/CE e o artigo 50.º-A, n.º 1, da Directiva 2001/82/CE, fabrico compreende o fabrico total ou parcial, a importação, a divisão, o acondicionamento ou embalagem anteriores à sua incorporação num medicamento, incluindo o recondicionamento ou a re-rotulagem efectuados por um distribuidor.

Não é necessária uma declaração para sangue ou componentes de sangue, os quais estão sujeitos aos requisitos da Directiva 2002/98/CE.

B.II.b.2 Alteração dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Substituição ou adição de um local de realização do controlo dos lotes/ensaios	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Substituição ou adição de um fabricante responsável pela libertação dos lotes			
1. Excluindo ensaios/controlo de lotes	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Incluindo ensaios/controlo de lotes	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Incluindo ensaios/controlo de lotes de um medicamento biológico/imunológico e um dos métodos analíticos realizados nesse local é um método biológico/imunológico/imunoquímico			II

Condições

1. O fabricante responsável pela libertação dos lotes deve estar estabelecido no EEE.
2. O local está devidamente autorizado.
3. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.
4. A transferência de métodos das instalações antigas para as instalações novas ou o laboratório de ensaios novo foi concluída com êxito.

Documentação

1. Para um local no EEE: anexar uma cópia das autorizações de fabrico ou, caso não existam autorizações de fabrico, um certificado de conformidade com BPF emitido nos últimos três anos pela autoridade competente pertinente.

Para um local de fabrico num país fora do EEE onde vigore um acordo com a UE de reconhecimento mútuo de boas práticas de fabrico: um certificado de BPF emitido nos últimos três anos pela autoridade competente pertinente. Nos casos em que não exista qualquer acordo dessa natureza, um certificado de BPF emitido nos últimos três anos por uma autoridade competente da UE ou do EEE.

2. O formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os fabricantes de produtos acabados «actuais» e «propostos» indicados na secção 2.5 do formulário de pedido (parte IA).
3. Só em caso de procedimento centralizado: dados de contacto da nova pessoa de contacto no EEE em relação a defeitos e recolhas de produtos, se for aplicável.
4. Uma declaração da pessoa qualificada responsável pela certificação dos lotes de que as operações do(s) fabricante(s) da substância activa mencionado(s) na autorização de introdução no mercado estão em conformidade com as directrizes circunstanciadas das boas práticas de fabrico de matérias-primas. Em determinadas circunstâncias, poderá ser aceitável apenas uma declaração. Ver a nota à alteração n.º B.II.b.1
5. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo a informação sobre o medicamento revista, se for adequado.

B.II.b.3 Alteração do processo de fabrico do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração menor do processo de fabrico de uma forma de dosagem oral sólida de libertação imediata ou de soluções orais	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Alterações significativas do processo de fabrico que possam ter repercussões significativas na qualidade, segurança e eficácia do medicamento			II
c) O medicamento é biológico/imunológico e a alteração requer uma avaliação da comparabilidade			II
d) Introdução de um método de esterilização final não normalizado			II
e) Introdução ou aumento da hiperdosagem que é utilizada para a substância activa			II
f) Alteração menor do processo de fabrico de uma solução aquosa oral		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Condições

1. Inexistência de alterações do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas.
2. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico ou um medicamento à base de plantas.
3. O princípio de fabrico, incluindo as etapas individuais do processo de fabrico, por exemplo, a dos produtos intermédios, permanece inalterado, e não existem alterações a nenhum solvente de fabrico utilizado no processo.
4. O processo actualmente registado deve estar sujeito a controlos pertinentes aplicáveis ao processo e não são necessárias alterações (alargamento ou supressão de limites) a estes controlos.
5. As especificações do produto acabado ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.
6. O processo novo deve conduzir a um produto idêntico no que respeita a todos os aspectos de qualidade, segurança e eficácia.
7. Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as orientações aplicáveis em, pelo menos, um lote à escala-piloto ou à escala de produção, e o requerente dispõe de dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma comparação directa do processo actual e do processo novo.

2. No caso de medicamentos semi-sólidos e líquidos em que a substância activa esteja presente sob a forma não dissolvida: validação adequada da alteração, incluindo imagens microscópicas das partículas para verificar alterações visíveis da morfologia; dados de distribuição granulométrica comparativa através de um método adequado.
3. Para formas de dosagem sólidas: dados do perfil de dissolução de um lote de produção representativo e dados comparativos relativos aos últimos três lotes do processo anterior; os dados relativos aos dois lotes de produção completos seguintes devem ser disponibilizados, a pedido, ou comunicados caso não correspondam às especificações (com proposta de acção). No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
4. Fundamentação para não ser apresentado um novo estudo de bioequivalência em conformidade com as orientações pertinentes sobre biodisponibilidade (para uso humano ou veterinário).
5. Em caso de alteração do processo de esterilização, devem ser fornecidos dados de validação.
6. Cópia das especificações para libertação aprovada e das especificações do fim do prazo de validade.
7. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, no mínimo, um lote fabricado nos processos actualmente aprovado e proposto. O titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar, a pedido, e comunicar os dados relativos aos dois lotes de produção completos seguintes, caso não correspondam às especificações (com proposta de acção).
8. Declaração de que foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes em questão) e foram avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, um lote à escala-piloto ou à escala de produção e de que o requerente dispõe, à data da notificação, de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses e o perfil de estabilidade é semelhante à situação actualmente registada. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).

B.II.b.4 Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Aumento até dez vezes, no máximo, do tamanho do lote actualmente aprovado	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Redução da escala até dez vezes, no máximo	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) A alteração requer a avaliação da comparabilidade de um medicamento biológico/imunológico			II
d) A alteração diz respeito a todas as outras formas farmacêuticas obtidas através de um processo de fabrico complexo			II
e) Aumento superior a dez vezes do tamanho do lote actualmente aprovado para libertação imediata		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) A escala de um medicamento biológico/imunológico é aumentada/diminuída sem alteração do processo (por exemplo, duplicação da linha)		1, 2, 3, 4, 5, 6	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 a formas farmacêuticas líquidas não esterilizadas.
3. As eventuais alterações do método de fabrico e/ou dos controlos durante o processo são apenas as exigidas por uma alteração do tamanho 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 nos termos do protocolo actual, com, pelo menos, três lotes com o novo tamanho proposto, em conformidade com as orientações aplicáveis.
5. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.
6. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.
7. O tamanho do lote actualmente aprovado não obteve a aprovação através de uma alteração de tipo IA.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).

2. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, no mínimo, um lote de produção fabricado nos tamanhos actualmente aprovado e proposto. O titular da AIM deve disponibilizar, a pedido, e comunicar os dados relativos aos dois lotes de produção completos seguintes, caso não correspondam às especificações (com proposta de acção).
3. Cópia das especificações para libertação aprovada e das especificações do fim do prazo de validade.
4. Se for pertinente, devem ser indicados os números dos lotes, o tamanho do lote correspondente e a data de fabrico dos lotes (≥ 3) utilizados no estudo de validação, ou deve ser apresentado o protocolo (plano) de validação.
5. Devem ser fornecidos os resultados da validação.
6. Os resultados dos estudos de estabilidade realizados de acordo com as condições da CIH em relação aos parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, um lote à escala-piloto ou à escala de produção, para um período mínimo de três meses, e garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção). Para medicamentos biológicos/imunológicos: uma declaração de que não é necessária uma avaliação da comparabilidade.

B.II.b.5 Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites aplicáveis ao processo	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adição de novos ensaios e limites	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Supressão de um ensaio em processo não significativo	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Supressão de um ensaio em processo com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado			II
e) Alargamento dos limites dos controlos em processo aprovados com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado			II
f) Adição ou substituição de um ensaio em processo em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, como, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.
3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
6. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância activa biológica (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo dos ensaios em processo e limites actuais e propostos.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.
4. Dados da análise de dois lotes de produção (três lotes de produção para medicamentos biológicos, salvo justificação em contrário) do produto acabado em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Se for caso disso, dados comparativos do perfil de dissolução relativos ao produto acabado de, pelo menos, um lote-piloto fabricado através da utilização dos ensaios em processo actuais e novos. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
6. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo.
7. Fundamentação do novo ensaio em processo e limites.

B.II.c) *Controlo dos excipientes*

B.II.c.1 Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de um excipiente	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites das especificações	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adição de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados			II
e) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado			II
f) Adição ou substituição (excluindo medicamentos biológicos ou imunológicos) de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, como, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.
3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
6. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).
7. A alteração não diz respeito a uma impureza genotóxica.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.
4. Dados da análise de dois lotes de produção (três lotes de produção para excipientes biológicos) do excipiente pertinente em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Se for caso disso, dados comparativos do perfil de dissolução relativos ao produto acabado de, pelo menos, um lote-piloto que contenha o excipiente em conformidade com a especificação actual e proposta. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
6. Fundamentação para não ser apresentado um novo estudo de bioequivalência em conformidade com as orientações pertinentes sobre biodisponibilidade (para uso humano ou veterinário), se for adequado.
7. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo.
8. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e limites.

B.II.c.2 Alteração do procedimento analítico para um excipiente	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo	5	1	IA
c) Substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico			II

d) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição)		1, 2	IB
---	--	-------------	-----------

Condições

- Foram efectuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.
- Não houve alterações dos limites de impurezas totais nem foram detectadas impurezas não qualificadas novas.
- O método analítico deve permanecer inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).
- O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).
- Já foi autorizado um procedimento analítico alternativo para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi adicionado através de uma notificação de tipo IA/IA(IN).

Documentação

- Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição da metodologia analítica, um resumo dos dados de validação e especificações revistas no que respeita a impurezas (se for aplicável).
- Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio actual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de adição de um procedimento analítico novo.

B.II.c.3 Alteração da origem de um excipiente ou reagente com risco de EET	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) De material com risco de EET para material de origem vegetal ou sintética			
1. Para excipientes ou reagentes não utilizados no fabrico de uma substância activa biológica/imunológica ou num medicamento biológico/imunológico	1	1	IA
2. Para excipientes ou reagentes utilizados no fabrico de uma substância activa biológica/imunológica ou num medicamento biológico/imunológico		1, 2	IB
b) Alteração ou introdução de um material com risco de EET ou substituição de um material com risco de EET por um material com risco de EET diferente que não esteja abrangido por um certificado de conformidade para efeitos de EET			II

Condições

- As especificações para libertação do excipiente e do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas.

Documentação

- Declaração do fabricante ou do titular da autorização de introdução no mercado do material de origem puramente vegetal ou sintética.
- Estudo de equivalência dos materiais e das repercussões na produção do material final e no comportamento (por exemplo, as características de dissolução) do produto acabado.

B.II.c.4 Alterações na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia (mas que foram descritos no processo)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração menor na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) As especificações são afectadas ou há uma alteração das propriedades físico-químicas do excipiente que pode afectar a qualidade do produto acabado			II
c) O excipiente é uma substância biológica/imunológica			II

Condições

1. A via de síntese e as especificações são idênticas, e não há alteração do perfil qualitativo e quantitativo de impurezas [excluindo solventes residuais, desde que sejam controlados em conformidade com os limites da CIH (V)] ou das propriedades físico-químicas.
2. Estão excluídos os adjuvantes.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, pelo menos, dois lotes (no mínimo, à escala-piloto) do excipiente fabricado de acordo com os processos antigo e novo.
3. Se for apropriado, dados comparativos do perfil de dissolução do produto acabado de, pelo menos, dois lotes (no mínimo, à escala-piloto). No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
4. Cópia das especificações aprovadas e novas (se for aplicável) do excipiente.

B.II.d) *Controlo do produto acabado*

B.II.d.1 Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites das especificações	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Estreitamento dos limites das especificações aplicáveis aos medicamentos sujeitos a libertação oficial do lote	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Adição de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados			II
f) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado			II
g) Adição ou substituição (excluindo medicamentos biológicos ou imunológicos) de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, como, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.
3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
6. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância activa biológica.
7. A alteração não diz respeito a uma impureza genotóxica.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.

4. Dados da análise de dois lotes de produção (três lotes de produção para medicamentos biológicos, salvo justificação em contrário) do produto acabado em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Se for caso disso, dados comparativos do perfil de dissolução relativos ao produto acabado de, pelo menos, um lote-piloto em conformidade com a especificação actual e a proposta. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
6. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo.
7. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e limites.

B.II.d.2 Alteração do procedimento analítico para o produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um método alternativo	4	1	IA
c) Substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico			II
d) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição)		1, 2	IB

Condições

1. Foram efectuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.
2. Não houve alterações dos limites de impurezas totais nem foram detectadas impurezas não qualificadas novas.
3. O método analítico deve permanecer inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).
4. O método analítico novo não é biológico/imunológico/imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição da metodologia analítica, um resumo dos dados de validação e especificações revistas no que respeita a impurezas (se for aplicável).
2. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio actual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de adição de um procedimento analítico novo.

B.II.d.3 Alterações relacionadas com a introdução de libertação em tempo real ou libertação paramétrica no fabrico do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II

Documentação

B.II.e) Sistema de fecho dos recipientes

B.II.e.1 Alteração do acondicionamento primário do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Composição qualitativa e quantitativa			
1. Formas farmacêuticas sólidas	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Formas farmacêuticas semi-sólidas e formas farmacêuticas líquidas não esterilizadas		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Medicamentos esterilizados e medicamentos biológicos/imunológicos			II
4. A alteração diz respeito a uma embalagem menos protectora com alterações conexas a nível das condições de conservação e/ou redução do prazo de validade			II

b) Tipo de recipiente			
1. Formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas não esterilizadas		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Medicamentos esterilizados e medicamentos biológicos/imunológicos			II

Condições

1. A alteração diz apenas respeito ao mesmo tipo de acondicionamento/recipiente (por exemplo, de uma embalagem de blister para outra embalagem de blister).
2. O material de acondicionamento proposto deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes.
3. Foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as condições da CIH e foram avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente dispõe, à data da aplicação, de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses. No entanto, caso o acondicionamento proposto seja mais resistente do que o actual, por exemplo, uma embalagem blister mais grossa, não é necessário dispor dos dados de estabilidade relativos a um período de três meses. Estes estudos devem estar concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo a informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Dados adequados sobre o novo acondicionamento (por exemplo, dados comparativos de permeabilidade a O₂, CO₂, humidade, etc.).
3. Se for caso disso, é necessário apresentar provas de que não existe interacção entre o conteúdo e o material de acondicionamento (por exemplo, não há migração de componentes do material proposto para o conteúdo e não há perda de componentes do produto na embalagem), incluindo a confirmação de que o material cumpre os requisitos pertinentes da farmacopeia ou da legislação da União em matéria de materiais e objectos de matéria plástica destinados a entrar em contacto com os géneros alimentícios.
4. Uma declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes em questão) e, se for pertinente, de que o requerente disponha dos dados de estabilidade satisfatórios mínimos necessários à data da aplicação, não havendo nos dados disponíveis indicação de qualquer problema. Deve ainda haver garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).
5. Os resultados dos estudos de estabilidade realizados de acordo com as condições da CIH em relação aos parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção, para um período mínimo de três meses, e garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).
6. Quadro comparativo das especificações de acondicionamento primário actuais e propostas, se for aplicável.
7. Amostras do novo recipiente/fecho, se for aplicável (ver Informações aos requerentes, Requisitos para amostras nos Estados-Membros/EMEA).

Nota: Relembra-se aos requerentes que, em relação a B.II.e.1.b), qualquer alteração que dê origem a uma «forma farmacêutica nova» implica a apresentação de um pedido de extensão.

B.II.e.2 Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do acondicionamento primário do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites das especificações	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adição de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adição ou substituição de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 6	IB

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.
3. Qualquer alteração deve efectuar-se no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.

5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.
4. Dados da análise do acondicionamento primário de dois lotes em relação a todos os parâmetros das especificações.
5. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo.
6. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e limites.

B.II.e.3 Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo	5	1	IA

Condições

1. Foram efectuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, e os estudos de validação comprovam que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.
2. O método analítico deve permanecer inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).
3. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
4. A substância activa/produto acabado não é biológico/imunológico.
5. Já foi autorizado um procedimento analítico alternativo para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi adicionado através de uma notificação de tipo IA/IA(IN).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição da metodologia analítica e um resumo dos dados de validação.
2. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio actual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de adição de um procedimento analítico novo.

B.II.e.4 Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho (acondicionamento primário)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Medicamentos não esterilizados	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) A alteração da forma ou das dimensões diz respeito a uma parte fundamental do material de acondicionamento que pode ter repercussões significativas no fornecimento, na utilização, na segurança ou na estabilidade do produto acabado			II
c) Medicamentos esterilizados		1, 2, 3, 4	IB

Condições

1. Não há alteração da composição quantitativa ou qualitativa do recipiente.
2. A alteração não diz respeito a uma parte 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 de superfície/volume, foram iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as orientações aplicáveis em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto (três, no caso de medicamentos biológicos/imunológicos), ou em lotes à escala de produção e o requerente dispõe de dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses (seis meses no caso de medicamentos biológicos/imunológicos). Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição, um desenho pormenorizado e a composição do material do recipiente ou do fecho, bem como informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Amostras do novo recipiente/fecho, se for aplicável (ver Informações aos requerentes, Requisitos para amostras nos Estados-Membros).
3. Foram realizados estudos de revalidação no caso de medicamentos esterilizados submetidos a uma esterilização terminal. Se for aplicável, devem ser indicados os números dos lotes utilizados nos estudos de revalidação.
4. Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, uma declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários de acordo com as condições da CIH (com indicação dos números dos lotes em questão) e, se for pertinente, de que o requerente dispunha dos dados de estabilidade satisfatórios mínimos necessários à data da aplicação para uma notificação de tipo IA e à data de apresentação para uma notificação de tipo IB, não havendo nos dados disponíveis indicação de qualquer problema. Deve ainda haver garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente às autoridades competentes caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de acção).

B.II.e.5 Alteração do tamanho da embalagem do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) de uma embalagem			
1. A alteração insere-se no âmbito dos tamanhos actualmente aprovados para as embalagens	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. A alteração não se insere no âmbito dos tamanhos actualmente aprovados para as embalagens		1, 2, 3	IB
b) Supressão de tamanhos de embalagens	3	1, 2	IA
c) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de medicamentos parentéricos multidoses esterilizados (ou de dose única para uso parcial) e de medicamentos parentéricos multidoses biológicos/imunológicos			II
d) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de medicamentos multidoses não parentéricos (ou de dose única para uso parcial)		1, 2, 3	IB

Condições

1. O novo tamanho 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.
3. As restantes apresentações do medicamento devem ser adequadas para as instruções de dosagem e a duração do tratamento mencionadas no resumo das características do medicamento.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo a informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Fundamentação para o tamanho da embalagem novo/restantes, que demonstre que o tamanho novo/restantes é coerente com o plano de dosagem e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.
3. Declaração de que serão realizados estudos de estabilidade de acordo com as orientações pertinentes para medicamentos em que os parâmetros de estabilidade possam ser afectados. Os dados apenas serão comunicados se estiverem fora das especificações (com proposta de acção).

Nota: Relembra-se aos requerentes que, em relação a B.II.e.5.c) e d), qualquer alteração da «dosagem» do medicamento implica a apresentação de um pedido de extensão.

B.II.e.6 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 amovíveis de tipo «flip-off», anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protector das agulhas)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração com repercussões na informação sobre o medicamento	1	1	IA _{IN}
b) Alteração sem repercussões na informação sobre o medicamento	1	1	IA

Condições

1. A alteração não diz respeito a uma parte do material de acondicionamento que afecte o fornecimento, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo a informação sobre o medicamento revista, se for adequado.

B.II.e.7 Alteração do fornecedor de componentes ou dispositivos de acondicionamento (se mencionados no processo)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Supressão de um fornecedor	1	1	IA
b) Substituição ou adição de um fornecedor	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Qualquer alteração dos fornecedores de dispositivos espaçadores para inaladores de dose fixa			II

Condições

1. Não há qualquer supressão de um componente ou de um dispositivo de acondicionamento.
2. A composição qualitativa e quantitativa dos componentes/dispositivos de acondicionamento permanece inalterada, assim como as especificações de concepção.
3. As especificações e os métodos de controlo da qualidade são, pelo menos, equivalentes.
4. O método e as condições de esterilização permanecem inalterados, se for caso disso.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. No caso de dispositivos para medicamentos para uso humano, comprovativo da marcação CE.
3. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas, se for caso disso.

B.II.f) *Estabilidade*

B.II.f.1 Alteração do prazo de validade ou das condições de conservação do produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Redução do prazo de validade do produto acabado			
1. Embalagem fechada	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Após a abertura inicial	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Após diluição ou reconstituição	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Extensão do prazo de validade do produto acabado			
1. Embalagem fechada (sustentado em dados em tempo real)		1, 2, 3	IB
2. Após a abertura inicial (sustentado em dados em tempo real)		1, 2, 3	IB
3. Após diluição ou reconstituição (sustentado em dados em tempo real)		1, 2, 3	IB
4. Extensão do prazo de validade com base na extrapolação de dados de estabilidade que não estejam de acordo com as orientações da CIH (*)			II
5. Extensão do período de conservação de um medicamento biológico/imunológico que não esteja de acordo com um protocolo de estabilidade aprovado		1, 2, 3	IB
c) Alteração das condições de conservação de medicamentos biológicos/imunológicos, quando os estudos de estabilidade não tenham sido realizados em conformidade com um protocolo de estabilidade aprovado			II
d) Alteração das condições de conservação do produto acabado ou do medicamento diluído/reconstituído		1, 2, 3	IB

Condições

1. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso). A rectificação deve conter os resultados de estudos de estabilidade apropriados em tempo real (que abrangem a totalidade do prazo de validade) realizados de acordo com as orientações pertinentes sobre estabilidade em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ⁽¹⁾ do produto acabado no material de acondicionamento autorizado e/ou após a abertura inicial ou reconstituição, conforme o caso; se for aplicável, devem ser incluídos os resultados dos ensaios microbiológicos adequados.

⁽¹⁾ Podem ser aceites lotes à escala-piloto acompanhados de um compromisso de verificação do prazo de validade em lotes à escala de produção.

2. Informação sobre o medicamento revista.
3. Cópia da especificação aprovada do fim do prazo de validade do produto acabado e, se for aplicável, das especificações após diluição ou reconstituição ou abertura inicial.

(*) Nota: A extrapolação não é aplicável a medicamentos biológicos/imunológicos.

B.II.g) Espaço de desenvolvimento

B.II.g.1 Introdução de um novo espaço de desenvolvimento ou extensão de um espaço de desenvolvimento aprovado para o produto acabado, excluindo medicamentos biológicos, no que respeita a	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Operações de uma ou várias unidades no processo de fabrico do produto acabado, incluindo os controlos em processo e/ou os procedimentos analíticos resultantes		1, 2, 3	II
b) Procedimentos analíticos para excipientes/produtos intermédios e/ou o produto acabado		1, 2, 3	II

Documentação

1. Resultados dos estudos de desenvolvimento do produto e do processo (incluindo a avaliação dos riscos e estudos multivariados, conforme for adequado) que demonstrem que foi alcançada uma compreensão mecanicista sistemática dos atributos materiais e dos parâmetros do processo para os atributos de qualidade críticos do produto acabado.
2. Descrição do espaço de desenvolvimento em formato de quadro, incluindo as variáveis (atributos materiais e parâmetros do processo, conforme for adequado) e os intervalos propostos.
3. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).

B.II.g.2 Introdução de um protocolo de gestão de alterações após a aprovação relacionado com o produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2	II

Documentação

1. Descrição pormenorizada da alteração proposta.
2. Protocolo de gestão de alterações relacionado com o produto acabado.

B.II.g.3 Supressão de um protocolo de gestão de alterações aprovado relacionado com o produto acabado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA _{IN}

Condições

1. A supressão do protocolo de gestão de alterações aprovado relacionado com o produto acabado não resulta de acontecimentos imprevistos ou de resultados fora do âmbito das especificações durante a aplicação das alterações descritas no protocolo.

Documentação

1. Fundamentação para a supressão proposta.

B.III CERTIFICADO DE CONFORMIDADE/EET/MONOGRÁFIAS

B.III.1 Apresentação de um certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou actualizado:	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
Relativo a uma substância activa Relativo a uma matéria-prima/reagente/produto intermédio utilizados no processo de fabrico da substância activa Relativo a um excipiente			
a) Certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia para a monografia da Farmacopeia Europeia pertinente			
1. Certificado novo de um fabricante já aprovado	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certificado actualizado de um fabricante já aprovado	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificado novo de um fabricante novo (substituição ou adição)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Certificado de conformidade para efeitos de EET da Farmacopeia Europeia para uma substância activa/matéria-prima/reagente/produto intermédio ou excipiente			
1. Certificado novo para uma substância activa de um fabricante novo ou já aprovado	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certificado novo para uma matéria-prima/reagente/produto intermédio ou excipiente de um fabricante novo ou já aprovado	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificado actualizado de um fabricante já aprovado	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Condições

- As especificações para libertação do produto acabado e as especificações do fim do prazo de validade permanecem inalteradas.
- Especificações suplementares (à Farmacopeia Europeia) inalteradas (excluindo a restrição) relativas às impurezas (excluindo solventes residuais, desde que estejam em conformidade com a CIH/VCIH) e a requisitos específicos do medicamento (por exemplo, perfis granulométricos, forma polimórfica), se for o caso.
- O processo de fabrico da substância activa, das matérias-primas/reagentes/produtos intermédios não inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal relativamente aos quais seja necessária uma avaliação dos dados relativos à segurança vírica.
- Apenas para 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 no processo os dados de apoio ao período de reensaio.
- A substância activa/matéria-prima/reagente/produto intermédio/excipiente não é esterilizado.
- A substância não é constituinte de um medicamento veterinário destinado a espécies animais sensíveis a EET.
- Para medicamentos veterinários: não houve alterações a nível da origem do material.
- Para substâncias activas à base de plantas: o processo de fabrico, a forma física, o solvente de extracção e o rácio de extracto do medicamento (REM) devem permanecer inalterados.

Documentação

- Cópia do certificado de conformidade da Farmacopeia Europeia (actualizado).
- No caso da adição de um local de fabrico, o formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os fabricantes «actuais» e «propostos» indicados na secção 2.5 do formulário de pedido (parte IA).
- Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE).

4. Se for o caso, um documento com informação sobre os materiais abrangidos pela *Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário*, incluindo os que são utilizados para o fabrico da substância activa/excipiente. Devem ser incluídas as seguintes informações em relação a cada um desses materiais: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é um derivado, país de origem dos animais de base e o seu uso.

No caso do procedimento centralizado, esta informação deve ser incluída num quadro A (e B, se for o caso) de EET actualizado.

5. Para a substância activa: uma declaração da pessoa qualificada (PQ) de cada um dos titulares da autorização de fabrico mencionados no pedido em que a substância activa seja utilizada como matéria-prima, e uma declaração da pessoa qualificada (PQ) de cada um dos titulares da autorização de fabrico mencionados no pedido como responsáveis pela libertação dos lotes. Estas declarações devem mencionar que as operações do(s) fabricante(s) da substância activa mencionados no pedido estão em conformidade com as directrizes circunstanciadas das boas práticas de fabrico de matérias-primas. Em determinadas circunstâncias, poderá ser aceitável apenas uma declaração. Ver a nota à alteração n.º B.II.b.1. O fabrico de produtos intermédios também requer uma declaração da pessoa qualificada (PQ), embora as actualizações de certificados de substâncias activas e produtos intermédios apenas careçam de uma declaração da pessoa qualificada (PQ) se, em comparação com a versão anteriormente registada do certificado, existir alguma alteração da lista de locais de fabrico.

B.III.2 Alteração destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro	Condições a cumprir	Documentação a entregar	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, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Excipiente/matéria-prima da substância activa	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Alteração para fins de conformidade com a actualização da monografia aplicável constante da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Alteração das especificações da farmacopeia nacional de um Estado-Membro em conformidade com a Farmacopeia Europeia	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Condições

- Alteração destinada exclusivamente a cumprir o disposto na farmacopeia.
- As especificações suplementares à farmacopeia relativas a propriedades específicas do medicamento permanecem inalteradas (por exemplo, perfis granulométricos, forma polimórfica, bioensaio, agregados).
- Inexistência de alterações significativas do perfil de impurezas qualitativo e quantitativo, salvo em caso de estreitamento das especificações.
- Não é necessária a validação adicional de um método constante da farmacopeia novo ou alterado.
- Para substâncias activas à base de plantas: o processo de fabrico, a forma física, o solvente de extracção e o rácio de extracto do medicamento (REM) devem permanecer inalterados.

Documentação

- Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
- Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
- Dados da análise de dois lotes de produção da substância pertinente em relação a todos os ensaios da especificação nova.
- Dados que demonstrem a adequação da monografia para o controlo da substância, como, por exemplo, uma comparação das impurezas potenciais com a nota relativa à transparência da monografia.
- Se for caso disso, dados da análise (em formato de quadro comparativo) de dois lotes de produção do produto acabado que contenha a substância activa em conformidade com a especificação actual e proposta, assim como, se for caso disso, dados comparativos do perfil de dissolução relativos ao produto acabado de, pelo menos, um lote-piloto. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.

Nota: Não é necessário notificar as autoridades competentes da actualização de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro, desde que se implemente a monografia no prazo de seis meses a seguir à sua publicação e se faça referência à «edição actual» no processo de um medicamento autorizado.

B.IV DISPOSITIVOS MÉDICOS

B.IV.1 Alteração de um dispositivo de medição ou administração	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Adição ou substituição de um dispositivo que não faça parte integrante do acondicionamento primário			
1. Dispositivo com marcação CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Dispositivo sem marcação CE apenas para medicamentos veterinários		1, 3, 4	IB
3. Dispositivos espaçadores para inaladores de dose fixa			II
b) Supressão de um dispositivo	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Adição ou substituição de um dispositivo que faça parte integrante do acondicionamento primário			II

Condições

1. O dispositivo de medição proposto deve administrar com precisão a dose necessária do produto em causa, em conformidade com a posologia aprovada, devendo estar disponíveis os resultados dos estudos.
2. O dispositivo novo é compatível com o medicamento.
3. A alteração não deve implicar modificações substanciais da informação sobre o medicamento.
4. O medicamento continua a poder ser administrado com precisão.
5. No caso de medicamentos veterinários, o dispositivo não é crucial para a segurança da pessoa que administra o produto.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição, um desenho pormenorizado e a composição do material do dispositivo e o fornecedor, se for adequado, bem como informação sobre o medicamento revista, se for adequado.
2. Comprovativo da marcação CE.
3. Dados que demonstrem a exactidão, a precisão e a compatibilidade do dispositivo.
4. Amostras do dispositivo novo, se for aplicável (ver Informações aos requerentes, Requisitos para amostras nos Estados-Membros).
5. Fundamentação para a supressão do dispositivo.

Nota: Relembra-se aos requerentes que, em relação a B.IV.1.c), qualquer alteração que dê origem a uma «forma farmacêutica nova» implica a apresentação de um pedido de extensão.

B.IV.2 Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de um dispositivo de medição ou administração de medicamentos veterinários	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Estreitamento dos limites das especificações	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adição de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Alargamento dos limites das especificações aprovados com um efeito significativo na qualidade global do dispositivo			II
d) Supressão de um parâmetro de especificação com um efeito significativo na qualidade global do dispositivo			II
e) Adição de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)		1, 2, 5	IA

Condições

1. A alteração não resulta de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações (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 no âmbito dos limites actualmente aprovados.
4. O procedimento analítico permanece inalterado.
5. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
2. Quadro comparativo das especificações actuais e propostas.
3. Pormenores de qualquer método analítico novo e resumo dos dados de validação.
4. Dados da análise de dois lotes de produção em relação a todos os ensaios da especificação nova.
5. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo.
6. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e limites.

B.IV.3 Alteração do procedimento analítico de um dispositivo de medição ou administração de medicamentos veterinários	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração menor de um procedimento analítico aprovado	1, 2	1, 2	IA
b) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo a substituição e a adição)	1, 3	1, 2	IA
c) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo	4	1	IA

Condições

1. Foram efectuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico actualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.
2. O método analítico deve permanecer inalterado.
3. Nenhum método analítico novo diz respeito a uma técnica nova não normalizada ou a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.
4. Já foi autorizado um procedimento analítico alternativo para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi adicionado através de uma notificação de tipo IA/IA(IN).

Documentação

1. Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso), incluindo uma descrição da metodologia analítica e um resumo dos dados de validação.
2. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio actual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de adição de um procedimento analítico novo.

B.V. ALTERAÇÕES A UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RESULTANTES DE OUTROS PROCEDIMENTOS DE REGULAMENTAÇÃO

B.V.a) DPP/DPAV

B.V.a.1 Inclusão de um dossiê principal do plasma novo, actualizado ou alterado no processo de autorização de introdução no mercado de um medicamento (procedimento de segunda etapa do DPP)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Inclusão, pela primeira vez, de um dossiê principal do plasma novo que afecte as propriedades do produto acabado			II
b) Inclusão, pela primeira vez, de um dossiê principal do plasma novo que não afecte as propriedades do produto acabado		1, 2, 3, 4	IB
c) Inclusão de um dossiê principal do plasma actualizado/alterado nos casos em que as alterações afectem as propriedades do produto acabado		1, 2, 3, 4	IB
d) Inclusão de um dossiê principal do plasma actualizado/alterado nos casos em que as alterações não afectem as propriedades do produto acabado	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Condições

1. O dossiê principal do plasma actualizado ou alterado obteve um certificado de conformidade com a legislação da União nos termos do anexo I da Directiva 2001/83/CE.

Documentação

1. Declaração de que o certificado e o relatório de avaliação do DPP são integralmente aplicáveis ao produto autorizado, de que o titular do DPP forneceu o certificado do DPP, o relatório de avaliação e o processo do DPP ao titular da AIM (nos casos em que o titular da AIM é diferente do titular do DPP) e de que o certificado e o relatório de avaliação do DPP substituem a documentação do DPP anterior respeitante a esta autorização de introdução no mercado.
2. Certificado e relatório de avaliação do DPP.
3. Declaração de um perito com a identificação de todas as alterações introduzidas com o DPP certificado e uma avaliação do seu potencial impacto nos produtos acabados, incluindo avaliações de riscos específicas dos produtos.
4. O formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os certificados da EMEA para DPP «actuais» e «propostos» (número de código) no processo de autorização de introdução no mercado. Se for caso disso, o formulário do pedido de alteração deve também indicar claramente todos os outros DPP a que o medicamento faz referência, mesmo que não sejam o objecto do pedido.

B.V.a.2 Inclusão de um dossiê principal do antígeno da vacina novo, actualizado ou alterado no processo de autorização de introdução no mercado de um medicamento (procedimento de segunda etapa do DPAV)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Inclusão, pela primeira vez, de um dossiê principal do antígeno da vacina novo			II
b) Inclusão de um dossiê principal do antígeno da vacina actualizado/alterado nos casos em que as alterações afectem as propriedades do produto acabado		1, 2, 3, 4	IB
c) Inclusão de um dossiê principal do antígeno da vacina actualizado/alterado nos casos em que as alterações não afectem as propriedades do produto acabado	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Condições

1. O dossiê principal do antígeno da vacina actualizado ou alterado obteve um certificado de conformidade com a legislação da União nos termos do anexo I da Directiva 2001/83/CE.

Documentação

1. Declaração de que o certificado e o relatório de avaliação do DPAV são integralmente aplicáveis ao produto autorizado, de que o titular do DPAV forneceu o certificado do DPAV, o relatório de avaliação e o processo do DPAV ao titular da AIM (nos casos em que o titular da AIM é diferente do titular do DPAV) e de que o certificado e o relatório de avaliação do DPAV substituem a documentação do DPAV anterior respeitante a esta autorização de introdução no mercado.
2. Certificado e relatório de avaliação do DPAV.
3. Declaração de um perito com a identificação de todas as alterações introduzidas com o DPAV certificado e uma avaliação do seu potencial impacto nos produtos acabados, incluindo avaliações de riscos específicas dos produtos.
4. O formulário do pedido de alteração deve identificar claramente os certificados da EMEA para DPAV «actuais» e «propostos» (número de código) no processo de autorização de introdução no mercado. Se for caso disso, o formulário do pedido de alteração deve também indicar claramente todos os outros DPAV a que o medicamento faz referência, mesmo que não sejam o objecto do pedido.

B.V.b) Arbitragem

B.V.b.1 Actualização do processo de qualidade na sequência de uma decisão da Comissão após o procedimento descrito nos artigos 30.º ou 31.º da Directiva 2001/83/CE ou nos artigos 34.º ou 35.º da Directiva 2001/82/CE (procedimento de arbitragem)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) A alteração aplica o resultado da arbitragem (*)		1	IA _{IN}
b) A harmonização do processo de qualidade não era uma parte integrante da arbitragem e a actualização destina-se a efectuar a harmonização			II

Documentação

1. Em anexo à carta de acompanhamento do pedido de alteração: uma referência à decisão da Comissão em causa

(*) Nota: Aplica-se nos casos em que o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado necessitam de tomar medidas para permitir que os Estados-Membros dêem cumprimento ao disposto na decisão da Comissão, no prazo de 30 dias a contar da sua notificação, em conformidade com o artigo 34.º, n.º 3, da Directiva 2001/83/CE e o artigo 38.º, n.º 3, da Directiva 2001/82/CE.

B.V.c) *Protocolo de gestão de alterações*

B.V.c.1 Actualização do processo de qualidade para aplicação de alterações solicitadas pela EMEA/autoridade nacional competente, na sequência da avaliação de um protocolo de gestão de alterações	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) A aplicação da alteração não requer dados de suporte suplementares	1	1, 2, 4	IA_{IN}
b) A aplicação da alteração requer dados de suporte suplementares		1, 2, 3, 4	IB
c) Aplicação de uma alteração para um medicamento biológico/imunológico		1, 2, 3, 4, 5	IB

Condições

1. A alteração proposta foi integralmente realizada em conformidade com o protocolo de gestão de alterações aprovado, que obriga à sua notificação imediata após a aplicação.

Documentação

- Referência ao protocolo de gestão de alterações aprovado.
- Declaração de que a alteração está em conformidade com a gestão de alterações aprovada e os resultados do estudo cumprem os critérios de aceitação especificados no protocolo. Além disso, uma declaração de que não é necessária uma avaliação da comparabilidade para medicamentos biológicos/imunológicos.
- Resultados dos estudos realizados em conformidade com o protocolo de gestão de alterações aprovado.
- Rectificação das secções pertinentes do processo (apresentada no formato de documento técnico comum, CTD, da UE ou no formato NTA volume 6B para medicamentos veterinários, conforme o caso).
- Cópia das especificações aprovadas da substância activa ou do produto acabado.

C. ALTERAÇÕES DE SEGURANÇA, EFICÁCIA E FARMACOVIGILÂNCIA

C.I MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO E VETERINÁRIO

C.I.1 Alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo na sequência de um procedimento nos termos dos artigos 30.º ou 31.º da Directiva 2001/83/CE ou dos artigos 34.º ou 35.º da Directiva 2001/82/CE (procedimento de arbitragem)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) O medicamento é abrangido pelo âmbito definido da arbitragem (*)		1, 2, 3	IA_{IN}
b) O medicamento não é abrangido pelo âmbito definido da arbitragem, mas a alteração aplica o resultado da arbitragem e o titular da AIM não apresenta dados adicionais novos		1, 2, 3	IB
c) O medicamento não é abrangido pelo âmbito definido da arbitragem, mas a alteração aplica o resultado da arbitragem e o titular da AIM apresenta dados adicionais novos		1, 3	II

Documentação

1. Em anexo à carta de acompanhamento do pedido de alteração: uma referência à decisão da Comissão em causa acompanhada do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo.

2. Uma declaração de que o resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo proposto é idêntico, no tocante às secções em questão, ao que foi anexado à decisão da Comissão sobre o procedimento de arbitragem relativo ao medicamento de referência.
3. Informação sobre o medicamento revista.

(*) Nota: Aplica-se nos casos em que o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado necessitam de tomar medidas para permitir que os Estados-Membros dêem cumprimento ao disposto na decisão da Comissão, no prazo de 30 dias a contar da sua notificação, em conformidade com o artigo 34.º, n.º 3, da Directiva 2001/83/CE e o artigo 38.º, n.º 3, da Directiva 2001/82/CE.

C.I.2 Alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo de um medicamento genérico/híbrido/bio-similar na sequência da avaliação da mesma alteração para o medicamento de referência	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Aplicação de alterações para as quais o titular da AIM não apresente dados adicionais		1, 2	IB
b) Aplicação de alterações para as quais o titular da AIM tenha de apresentar dados adicionais novos para efeitos de reforço da fundamentação (por exemplo, comparabilidade)			II

Documentação

1. Em anexo à carta de acompanhamento do pedido de alteração: pedido da EMEA/ACN, se for aplicável.
2. Informação sobre o medicamento revista.

C.I.3 Aplicação de alterações solicitadas pela EMEA/ autoridade nacional competente na sequência de uma avaliação de uma restrição urgente de segurança, rotulagem de uma determinada classe, relatório periódico de actualização em matéria de segurança, plano de gestão dos riscos, medida de acompanhamento/obrigação específica, dados apresentados ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 ou alterações para reflectir o RCP básico de uma autoridade competente	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Aplicação das alterações de redacção acordadas para as quais o titular da AIM não apresente dados adicionais		1, 2	IB
b) Aplicação de alterações para as quais o titular da AIM tenha de apresentar dados adicionais novos para efeitos de reforço da fundamentação			II

Documentação

1. Em anexo à carta de acompanhamento do pedido de alteração: pedido da EMEA/ACN com o relatório de avaliação pertinente, se estiver disponível.
2. Informação sobre o medicamento revista.

Nota: Relembra-se aos titulares das AIM que assim que for disponibilizada informação nova que possa implicar a alteração da autorização da AIM, a mesma deve ser apresentada imediatamente como uma alteração às autoridades competentes, em vez de se aguardar a avaliação dos referidos dados por intermédio de um dos procedimentos atrás mencionados.

C.I.4 Alterações relativas a modificações significativas do resumo das características do medicamento, devido, em especial, a novos dados de qualidade, pré-clínicos, clínicos ou de farmacovigilância	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
C.I.5 Alteração do estatuto jurídico de um medicamento no que respeita a medicamentos autorizados no âmbito do procedimento centralizado	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Para medicamentos genéricos/híbridos/bio-similares na sequência de uma alteração do estatuto jurídico aprovado do medicamento de referência		1, 2	IB
b) Todos os outros estatutos jurídicos			II

Documentação

- 1 Em anexo à carta de acompanhamento do pedido de alteração: comprovativo da autorização para a alteração do estatuto jurídico (por exemplo, referência à decisão da Comissão em questão).
2. Informação sobre o medicamento revista.

Nota: Para medicamentos autorizados no âmbito do procedimento a nível nacional aprovados via procedimento de reconhecimento mútuo/procedimento descentralizado, a alteração do estatuto jurídico deve ser tratada a nível nacional (e não através de uma alteração no âmbito de um procedimento de reconhecimento mútuo).

C.I.6 Alteração das indicações terapêuticas	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Adição de uma indicação terapêutica nova ou modificação de uma indicação terapêutica aprovada			II
b) Supressão de uma indicação terapêutica			IB

Nota: Nos casos em que a adição ou a modificação de uma indicação terapêutica ocorra no contexto da aplicação do resultado de um procedimento de arbitragem ou de alterações à informação sobre o medicamento de um medicamento genérico/híbrido/bio-similar na sequência da avaliação da mesma alteração para o medicamento de referência, aplicam-se as alterações C.I.1 e C.I.2, respectivamente.

C.I.7 Supressão de:	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Uma forma farmacêutica		1, 2	IB
b) Uma dosagem		1, 2	IB

Documentação

1. Declaração de que as restantes apresentações do medicamento são adequadas para as instruções de dosagem e a duração do tratamento mencionadas no resumo das características do medicamento.
2. Informação sobre o medicamento revista.

Nota: Nos casos em que uma determinada forma farmacêutica ou dosagem obtenha uma autorização de introdução no mercado distinta da autorização de introdução no mercado para outras formas farmacêuticas ou dosagens, a supressão da primeira não constitui uma alteração, mas sim a revogação da autorização de introdução no mercado.

C.I.8 Introdução de um sistema de farmacovigilância novo	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Não avaliado pela autoridade nacional competente/EMEA em relação a outro produto do mesmo titular da AIM			II
b) Avaliado pela autoridade nacional competente/EMEA em relação a outro produto do mesmo titular da AIM (*)		1	IB

Documentação

1. A nova descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância (DPSF).

(*) *Nota:* Esta alteração abrange a situação em que a aplicabilidade de um sistema de farmacovigilância já avaliado está sujeita a avaliação em relação às novas AIM em causa (por exemplo, à data de transferência da AIM).

C.I.9 Alterações de um sistema de farmacovigilância existente descritas na DPSF	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Alteração da pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância (PQFV)	1	1	IA_{IN}
b) Alteração dos dados de contacto da PQFV	1	2	IA_{IN}
c) Alteração do procedimento de salvaguarda da PQFV	1	2	IA_{IN}
d) Alteração da base de dados de segurança (por exemplo, introdução de uma base de dados de segurança nova, incluindo a transferência da recolha de dados de segurança e/ou análise e criação de relatórios para o sistema novo)	1, 2, 3	2	IA_{IN}
e) Alterações dos principais acordos com outras pessoas ou organizações envolvidas no cumprimento das obrigações de farmacovigilância e descritas na DPSF, em particular nos casos em que seja subcontratada a comunicação electrónica de relatórios sobre casos específicos de segurança, as bases de dados principais, a detecção de sinais ou a compilação de relatórios periódicos de actualização em matéria de segurança	1	2	IA_{IN}

f) Supressão de tópicos abrangidos pelo(s) procedimento(s) escrito(s) que descreve(m) as actividades de farmacovigilância	1	2	IA _{IN}
g) Alteração do local onde se realizam as actividades de farmacovigilância	1	2	IA _{IN}
h) Outras alterações da DPSF que não tenham repercussões no funcionamento do sistema de farmacovigilância (por exemplo, alteração do local principal de armazenamento/arquivo, alterações administrativas, actualização de acrónimos, alterações de nomenclatura de funções/procedimentos)	1	2	IA
i) Alterações de uma DPSF na sequência da avaliação dessa DPSF em relação a outro medicamento do mesmo titular da AIM	4	2, 3	IA _{IN}

Condições

1. O sistema de farmacovigilância permanece inalterado.
2. O sistema de base de dados foi validado.
3. A transferência de dados de outros sistemas de base de dados foi validada.
4. As mesmas alterações da DPSF são introduzidas em todos os medicamentos do mesmo titular da AIM (mesma versão final da DPSF).

Documentação

1. Versão mais recente da DPSF, incluindo a) um CV resumido da nova PQFV, b) comprovativo da inscrição da PQFV na EudraVigilance e c) uma nova declaração do titular da AIM e da PQFV no que respeita à sua disponibilidade e aos meios de notificação de reacções adversas assinada pela nova PQFV e pelo titular da AIM, e que reflecta outras alterações secundárias, por exemplo, do organigrama.
2. Versão mais recente da DPSF e/ou a versão mais recente das adendas específicas dos produtos, se for aplicável. Em relação a b), se os dados de contacto da PQFV não tiverem sido incluídos de início na DPSV, não é necessário apresentar uma versão revista da DPSV e basta entregar um formulário de pedido/notificação.
3. Referência ao pedido/procedimento e produto em que as alterações foram aceites.

Nota relativa a i): A avaliação de uma DPSF apresentada no âmbito de um novo pedido de autorização de introdução no mercado/extensão/alteração poderá dar origem a alterações solicitadas pela autoridade nacional competente/EMEA nessa DPSF. Nesse caso, as mesmas alterações podem ser introduzidas na DPSF de outras autorizações de introdução no mercado do mesmo titular da AIM mediante a apresentação de uma alteração de tipo IA_{IN} (conjunta).

C.II MEDICAMENTO VETERINÁRIO – ALTERAÇÕES ESPECÍFICAS

C.II.1 Alterações relativas a modificações ou à introdução de novas espécies-alvo não utilizadas na alimentação humana	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
C.II.2 Supressão de uma espécie-alvo destinada ou não à produção de géneros alimentícios	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Supressão em resultado de um problema de segurança			II
b) Supressão não resultante de um problema de segurança		1, 2	IB

Documentação

1. Fundamentação para a supressão da espécie-alvo.
2. Informação sobre o medicamento revista.

C.II.3 Alterações relativas a modificações do intervalo de segurança de um medicamento veterinário	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
C.II.4 Alterações relativas à substituição ou à adição de um serótipo, estirpe, antigénio ou combinação de serótipos, estirpes ou antigénios destinados a uma vacina veterinária contra a gripe aviária, a febre aftosa ou a febre catarral ovina	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II

C.II.5 Alterações relativas à substituição de uma estirpe destinada a uma vacina veterinária contra a gripe equina	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
C.II.6 Alterações da rotulagem ou do folheto informativo não associadas ao resumo das características do medicamento	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			IB

Nota: O presente anexo não visa as alterações da rotulagem ou do folheto informativo que não estejam associadas ao resumo das características dos medicamentos para uso humano, visto que o artigo 61.º, n.º 3, da Directiva 2001/83/CE prevê um procedimento de notificação específico para alterações desse tipo. Dado que a Directiva 2001/82/CE não contém uma disposição correspondente para os medicamentos veterinários, essas alterações encontram-se abrangidas pela presente alteração.

D. DPP/DPAV

D.1 Alteração do nome e/ou endereço do titular do certificado do DPAV	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA _{IN}

Condições

1. O titular do certificado do DPAV continua a ser a mesma entidade jurídica.

Documentação

1. Um documento formal de um organismo oficial reconhecido (por exemplo, uma câmara de comércio) em que seja mencionado o nome novo ou o endereço novo.

D.2 Alteração do nome e/ou endereço do titular do certificado do DPP	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA _{IN}

Condições

1. O titular do certificado do DPP continua a ser a mesma entidade jurídica.

Documentação

1. Um documento formal de um organismo oficial reconhecido (por exemplo, uma câmara de comércio) em que seja mencionado o nome novo ou o endereço novo.

D.3 Alteração ou transferência do titular do certificado do DPP actual para um titular do certificado do DPP novo, ou seja, uma entidade jurídica diferente	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Documentação

1. Um documento com a identificação (nome e endereço) do titular do certificado do DPP actual (cedente) e a identificação (nome e morada) a quem será cedida a transferência (cessionário) com indicação da data de execução proposta e assinado por ambas as empresas.
2. Cópia da página do certificado do DPP mais recente «EMEA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation» (Dossiê principal do plasma (DPP) da EMEA – Certificado de conformidade com a legislação comunitária).
3. Comprovativo de estabelecimento do novo titular (excerto da certidão da conservatória do registo comercial e respectiva tradução em inglês) – assinado por ambas as empresas.
4. Confirmação da transferência de toda a documentação do DPP desde a certificação inicial do DPP para o cessionário – assinada por ambas as empresas.
5. Declaração de autorização com os dados de contacto do responsável pela comunicação entre a autoridade competente e o titular do DPP – assinada pelo cessionário.
6. Declaração de compromisso para o cumprimento de todos os compromissos em aberto e restantes (se for o caso) – assinada pelo cessionário.

D.4 Alteração do nome e/ou endereço de um serviço de sangue incluindo centros de colheita de sangue/plasma	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1, 2	1, 2, 3	IA

Condições

1. O serviço de sangue continua a ser a mesma entidade jurídica.
2. A alteração é administrativa (por exemplo, fusão, aquisição); alteração do nome do serviço de sangue/centro de colheita, desde que o serviço de sangue permaneça inalterado.

Documentação

1. Declaração assinada de que a alteração não implica uma alteração do sistema de qualidade do serviço de sangue.
2. Declaração assinada de que não existem alterações na lista de centros de colheita.
3. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.

D.5 Substituição ou adição de um centro de colheita de sangue/plasma num serviço de sangue já incluído no DPP	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2, 3	IB

Documentação

1. Dados epidemiológicos de marcadores virais respeitantes ao centro de colheita de sangue/plasma relativos aos últimos três anos. No caso de centros abertos recentemente ou no caso de ainda não estarem disponíveis dados, uma declaração de que os dados epidemiológicos serão fornecidos nas próximas actualizações anuais.
2. Declaração de que o centro está a funcionar nas mesmas condições que os outros centros pertencentes ao serviço de sangue, conforme especificado no contrato-tipo entre o serviço de sangue e o titular do DPP.
3. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.

D.6 Supressão ou alteração do estado (operacional/inoperacional) de serviços/centros utilizados para a colheita de sangue/plasma ou análise das dádivas ou pools plasmáticos	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1, 2	1	IA

Condições

1. A razão para a supressão ou alteração do estado não deve estar relacionada com um problema de BPF.
2. O(s) serviço(s)/centro(s) deve(m) cumprir a legislação em termos de inspecções em caso de mudança de estado de inoperacional para operacional.

Documentação

1. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.

D.7 Adição de um serviço de sangue novo para a colheita de sangue/plasma não incluído no DPP	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II

D.8 Substituição ou adição de um serviço de sangue para análise de dádivas e/ou pools plasmáticos num serviço de sangue já incluído no DPP	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2	IB

Documentação

1. Declaração de que as análises são realizadas no cumprimento dos mesmos PON e/ou métodos analíticos já aceites.
2. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.

D.9 Adição de um serviço de sangue novo para a análise de dádivas e/ou pools plasmáticos não incluído no DPP	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II

D.10 Substituição ou adição de um novo serviço de sangue ou centro(s) onde se realize o armazenamento de plasma	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1, 2	IB

Documentação

1. Declaração de que o centro de armazenamento observa os mesmos PON que o serviço já aceite.
2. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.

D.11 Supressão de um serviço de sangue ou centro(s) onde se realize o armazenamento de plasma	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA
Condições			
1. A razão para a supressão não deve estar relacionada com problemas de BPF.			
Documentação			
1. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.			
D.12 Substituição ou adição de uma organização envolvida no transporte de plasma	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1	IB
Documentação			
1. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados, incluindo uma lista de todos os serviços de sangue que utilizam a organização de transporte, um resumo do sistema aplicado para garantir que o transporte se realiza nas condições adequadas (tempo, temperatura e conformidade com BPF) e confirmação de que as condições de transporte foram validadas.			
D.13 Supressão de uma organização envolvida no transporte de plasma	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA
Condições			
1. A razão para a supressão não deve estar relacionada com problemas de BPF.			
Documentação			
1. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados.			
D.14 Adição de um kit de ensaio com a marcação CE para a análise de dádivas individuais como kit de ensaio novo ou como substituto de um kit de ensaio existente	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1, 2	IA
Condições			
1. O kit de ensaio novo tem a marcação CE.			
Documentação			
1. Lista dos locais de análise onde o kit é usado.			
2. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados, incluindo informação actualizada sobre as análises conforme estipulado na norma orientadora sobre os requisitos de dados científicos para um DPP (<i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i>).			
D.15 Adição de um kit de ensaio sem a marcação CE para a análise de dádivas individuais como kit de ensaio novo ou como substituto de um kit de ensaio existente	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) O kit de ensaio novo não foi aprovado anteriormente no DPP para nenhum serviço de sangue no que respeita à análise de dádivas			II
b) O kit de ensaio novo foi aprovado no DPP para outro(s) serviço(s) de sangue no que respeita à análise de dádivas		1, 2	IA
Documentação			
1. Lista do(s) centro(s) de análise onde o kit é usado actualmente e uma lista do(s) centro(s) de análise onde o kit irá ser usado.			
2. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados, incluindo informação actualizada sobre as análises conforme estipulado na norma orientadora sobre os requisitos de dados científicos para um DPP (<i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i>).			
D.16 Alteração do kit/método usado para a análise de pools (anticorpos, antigénios ou análise pela técnica de detecção de ácidos nucleicos)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
D.17 Introdução ou extensão de um procedimento de elaboração de inventários	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
	1	1	IA
Condições			
1. O procedimento de elaboração de inventários é um procedimento mais rigoroso (por exemplo, libertação só após a reanálise dos doadores).			

Documentação			
1. Secções pertinentes do processo do DPP actualizadas, incluindo a fundamentação para a introdução ou extensão do procedimento de elaboração de inventários, os locais onde se realiza a elaboração de inventários e, em relação a alterações do procedimento, uma árvore de decisão com as novas condições.			
D.18 Supressão do período de manutenção no inventário ou redução da sua duração	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1	IB
Documentação			
1. Secções pertinentes do processo do DPP actualizadas.			
D.19 Substituição ou adição de recipientes de sangue (por exemplo, sacos, frascos)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Os recipientes de sangue novos têm a marcação CE	1, 2	1	IA
b) Os recipientes de sangue novos não têm a marcação CE			II
Condições			
1. O recipiente tem a marcação CE.			
2. Os critérios de qualidade do sangue contido no recipiente permanecem inalterados.			
Documentação			
1. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados, incluindo o nome do recipiente, o fabricante, a especificação da solução anticoagulante, a confirmação da marcação CE e o nome dos serviços de sangue em que o recipiente é usado.			
D.20 Alteração do armazenamento/transporte	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
a) Condições de armazenamento e/ou transporte	1	1	IA
b) Prazo máximo de armazenamento do plasma	1, 2	1	IA
Condições			
1. A alteração deve tornar as condições mais restritivas e estar em conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia em matéria de plasma humano para fraccionamento.			
2. O prazo máximo de armazenamento é menor do que o anterior.			
Documentação			
1. Secções pertinentes e anexos do processo do DPP actualizados, incluindo uma descrição pormenorizada das novas condições, a confirmação da validação das condições de armazenamento/transporte e o nome do(s) serviço(s) de sangue onde ocorre a alteração (se for pertinente).			
D.21 Introdução da análise de marcadores virais nos casos em que esta introdução tenha repercussões significativas na avaliação do risco viral	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II
D.22 Alteração da preparação do pool plasmático (por exemplo, método de fabrico, tamanho do pool, armazenamento das amostras do pool plasmático)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
		1	IB
Documentação			
1. Secções pertinentes do processo do DPP actualizadas.			
D.23 Alteração das medidas a tomar, se for detectado a posteriori que determinadas dádivas deveriam ter sido excluídas do processamento (procedimento retrospectivo — «look-back»)	Condições a cumprir	Documentação a entregar	Tipo de procedimento
			II