

PARTE D

PROCURADORIA-GERAL DA REPÚBLICA

Conselho Superior do Ministério Público

Extrato de deliberação nº 19/CSMP/2016/2017

De 24 de fevereiro de 2017

O Conselho Superior do Ministério Público (CSMP), no exercício das suas atribuições previstas nos artigos 32º e 37º, n.º 1, al. *h*) da Lei nº 89/VII/2011, de 14 de Fevereiro, delibera, nos termos dos artigos 1º, 2º n.º 2, 10º, 12º al. *a*), 13º n.º 2 al. *b*) e 5, da lei nº 102/IV/93, de 31 de Dezembro, e 1º, 2º n.º 2, 3º, 4º, 8º, 11º n.º 4 al. *d*), 14º, 19º, e 20º, do Decreto-Lei nº 43/2014, de 14 de Agosto, nomear, definitivamente, os seguintes funcionários:

- I – Técnicos nível I, com efeitos a partir de 2 de Janeiro de 2014
 1. Andreia Sanches Tavares
 2. Valdmir Sousa Santos Gomes
- II – Técnico nível I, com efeitos a partir de 7 de Janeiro de 2015
 1. António Teófilo Moreira Vaz
- III – Técnicos nível I, com efeitos a partir de 30 de Outubro de 2016
 1. Vanusa Lima Mendes
 2. Virgínia Henrique Tavares Vaz
- IV – Técnicos nível I, com efeitos a partir de 1 de Dezembro de 2016
 1. Margarida Lopes Borges
- V – Técnicos nível I, com efeitos a partir de 10 de Dezembro de 2016
 1. Cátia Morgeana Varela Pina Cardoso
- VI – Oficiais de diligências, com efeitos a partir de 4 de Janeiro de 2017
 1. Matilde Monteiro do Rosário
 2. Iara Maria Teixeira Gomes
 3. Evânia Cecília Gomes de Pina
 4. Elton Jones Alves Araújo
 5. Larissa Sousa Livramento
 6. Olívia Delgado Rocha
 7. Crislény Gonçalves Francisco
 8. Artemisa da Conceição Cabral Semedo
 9. Jaqueline da Veiga Semedo
 10. Donald Edgar Rocha Gomes
 11. Nelson Carlos Oliveira de Pina
 12. Ocelina Correia Almeida
 13. Maria Felicidade Tavares Fernandes

- 14. Eloisa de Jesus Tavares
- 15. Ygor Alexandre Rodrigues Pereira
- 16. Ronísia dos Santos Costa do Rosário
- 17. Elaine Rosilha Fonseca da Veiga
- 18. Hendrix Varela Monteiro
- 19. Zuleika Fernandes Gomes
- 20. Andreia Leal dos Reis
- 21. Reni Reina Ramos Delgado

O Presidente (Ass.) – *Oscar Silva dos Reis Tavares* -

Está conforme o original

Secretaria do Conselho Superior do Ministério Público na Praia, aos 24 de Fevereiro de 2017. – O Secretário, *José Luís Varela Marques*.

—oço—

CONSELHO SUPERIOR DA MAGISTRATURA JUDICIAL

Secretaria

Extrato de deliberação nº 08/2017 – Do Conselho Superior da Magistratura Judicial:

De 24 de fevereiro de 2017

Adérito Varela Fortes, Secretário Judicial, referência 4, escalão C, ora colocado no Tribunal da Comarca de Santa Catarina, transferido para os serviços de Inspeção Judicial, com efeitos imediatos.

Está conforme

Extrato de deliberação nº 09/2017– Do Conselho Superior da Magistratura Judicial:

De 24 de fevereiro de 2017

Arlindo Lopes Tavares, Escrivão de Direito, referência 3, escalão C, ora colocado no Tribunal da Comarca de Santa Catarina, nomeado para exercer em comissão ordinária de serviço o cargo de Secretário do mesmo Tribunal, com efeitos imediatos.

Está conforme

Secretaria do Conselho Superior da Magistratura Judicial, aos 3 de Março 2017. – O Secretário, *Joaquim Semedo*

PARTE E

AGÊNCIA DE REGULAÇÃO E SUPERVISÃO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS E ALIMENTARES

Conselho de Administração

Deliberação nº 14/2016

A Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de Medicamentos está sujeita a um processo dinâmico de atualização pelo que pode ser sujeita a alterações dos termos em que foi concedida, pelo que é imprescindível regulamentar a tramitação dos pedidos de alterações aos termos de AIM.

Assim;

No uso da faculdade conferida pela alínea *e*) do artigo 9º e alínea *e*) do nº 1 do artigo 22º do anexo ao Decreto-lei nº 22/2013, de 31 de maio,

que aprova os Estatutos da ARFA conjugadas com a alínea *a*) do artigo 29º e alínea *e*) do nº 1 do artigo 43º da lei n.º 14/VIII/2012, de 11 de julho, que aprova o RJERI, alterada pela lei nº 103/VIII/2016, de 6 de janeiro, o Conselho de Administração da ARFA, reunido em sessão ordinária nº XI/12/2016, de 5 de dezembro, delibera o seguinte:

1. É aprovado o Regulamento de Alterações aos Termos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) cujo texto consta do anexo a presente deliberação e da qual faz parte integrante, bem como o formulário de pedido de alterações aos termos de AIM.

2. O formulário a que se refere o número anterior é publicado no sítio eletrónico da ARFA (www.arfa.cv).

3. A presente deliberação entra em vigor no dia seguinte a contar da sua publicação.

Agência de Regulação e Supervisão dos Produtos Farmacêuticos e Alimentares, na Praia, aos 5 de dezembro de 2016. – O Conselho de Administração, *Patrícia Jorge Miranda Nobre Leite Alfama e Emanuel Ângelo Teixeira Alves*, Vogais



2304000 012646

ANEXO

REGULAMENTO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DE MEDICAMENTO (AIM)

PEDIDO DE ALTERAÇÕES AOS TERMOS DA AIM

INSTRUÇÕES AO REQUERENTE

I. DISPOSIÇÕES GERAIS

Introdução

O conteúdo apresentado neste regulamento visa fornecer as instruções necessárias para submissão de pedidos de alterações aos termos de uma AIM já concedida, conforme previsto no DL nº 59/2006, de 26 de dezembro.

O titular de AIM deverá submeter um pedido de alteração aos termos de uma AIM já concedida sempre que forem implementadas alterações ao medicamento ou sempre que se pretenda implementar alterações ao mesmo.

Objetivo

A legislação cabo-verdiana, no que tange aos medicamentos, visa principalmente a salvaguarda da saúde pública bem como a proteção do mercado farmacêutico. Com o intuito de facilitar a interpretação e a aplicação da legislação, o presente documento fornece ao requerente, os princípios gerais dos procedimentos de solicitação para alterações aos termos da AIM, conforme previsto no Decreto-Lei nº 59/2006, de 26 de dezembro, bem como a explanação detalhada destes mesmos procedimentos.

Âmbito

O presente regulamento estabelece as disposições relativas aos pedidos de alteração aos termos da autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos de uso humano concedida por processo completo.

O presente regulamento não se aplica aos pedidos de alteração aos termos da AIM concedida por reconhecimento da AIM concedida por outro Estado.

Definições

Para efeitos do presente regulamento entende-se por:

- a) «Acondicionamento primário», recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto direto com o medicamento;
- b) «Acondicionamento secundário», embalagem exterior em que o acondicionamento primário é colocado;
- c) «Alteração aos termos das autorizações de introdução no mercado ou alteração», a alteração aos termos em que uma autorização de introdução no mercado de um medicamento foi concedida, desde que não seja qualificável como nova autorização, nos termos definidos na legislação.
- d) «Alteração do tipo IA», qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão sejam pouco significativas ou inexistentes.
- e) «Alteração do tipo IANI», qualquer alteração que cumpra o disposto sobre alterações do tipo IA que exija uma notificação imediata.
- f) «Alteração do tipo IB», qualquer alteração que não constitua uma alteração do tipo IA, tipo II nem uma alteração do tipo III.
- g) «Alteração do tipo II», qualquer alteração que possa ter repercussões significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão.
- h) «Alteração do tipo III», qualquer alteração constante do anexo III que observe as condições previstas no referido anexo.
- i) «Apresentação», dimensão da embalagem tendo em conta o número de unidades;
- j) «Avaliação benefício-risco», a avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento face aos riscos no que toca à saúde dos doentes ou à saúde pública e relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo;

- k) «Boas práticas de fabrico», a componente da garantia da qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com normas de qualidade adequadas à utilização prevista;
- l) «Dosagem», teor de ingrediente ativo, expresso em quantidade por unidade de administração ou por unidade de volume ou de peso, segundo a sua apresentação; e
- m) «Entidades reconhecidas pela ARFA» entidades competentes nos Estados constantes na lista a publicar pela ARFA no seu sítio eletrónico; e
- n) «Restrição urgente de segurança», uma alteração transitória da informação sobre o medicamento em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento, que afeta, uma ou mais das seguintes informações constantes do resumo das características do medicamento, nomeadamente indicações terapêuticas, posologia, contra-indicações, advertências, espécies-alvo e intervalos de segurança.

II. ALTERAÇÕES AOS TERMOS DE UMA AIM

Procedimento de notificação de alterações do tipo IA

Caso se proceda a uma alteração do tipo IA, o titular envia à ARFA uma notificação com os elementos enumerados no anexo I, no prazo de doze meses após a implementação da alteração, informando a data de implementação.

Todavia, para efeitos do controlo permanente do medicamento em questão, e no caso de alterações do tipo IA que exijam uma notificação imediata (IANI), a notificação deve ser enviada imediatamente após a implementação da alteração.

O prazo para a resposta a este tipo de pedido é de 120 dias corridos. Se, no prazo de 120 dias após a data de receção de uma notificação, à ARFA não tiver enviado ao titular uma decisão desfavorável, a alteração deve ser considerada aceite.

Se uma notificação relativa a uma ou várias alterações do tipo IA for indeferida, o titular deve desencadear os trâmites para por cobro à aplicação da alteração ou alterações em causa o mais rapidamente possível após a receção da informação.

Procedimento de aprovação de alterações do tipo IB

O titular envia à ARFA uma notificação com os elementos enumerados no anexo I.

As alterações do tipo IB só podem ser implementadas após análise e decisão favorável por parte da ARFA. O prazo para a resposta a este tipo de pedido é de 120 dias corridos.

No caso de decisão desfavorável, no prazo de 30 dias após a sua receção, o titular pode enviar à ARFA uma notificação alterada, por forma a atender devidamente aos fundamentos invocados na decisão.

Com a decisão favorável da alteração tipo IB, a ARFA define um prazo máximo para a sua implementação, mediante a proposta do Titular da AIM aquando da submissão do pedido de alteração.

Procedimento de aprovação de alterações do tipo II e tipo III

O titular envia à ARFA um pedido com os elementos enumerados no anexo I. A ARFA formula uma decisão no prazo de 120 dias após a data de receção de um pedido.

A ARFA pode efetuar um pedido de esclarecimentos/elementos adicionais ao titular, determinando um prazo de resposta ao mesmo. Neste caso:

- a) O procedimento fica suspenso até à receção das informações suplementares solicitadas;
- b) A ARFA pode alargar o prazo previsto para a resposta ao pedido de esclarecimentos/elementos adicionais.

Estas alterações só podem ser implementadas após análise e conclusão favorável da ARFA.

Alterações não previstas

Quaisquer alterações não previstas neste diploma devem ser classificadas como alterações do tipo II e só poderão ser implementadas após avaliação e emissão de decisão favorável pela ARFA, ficando a critério da mesma a definição dos documentos a serem apresentados.



Alterações que implicam a revisão da informação sobre o medicamento

Se uma alteração implicar a revisão do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, essa revisão considera-se parte integrante dessa alteração.

As alterações na rotulagem ou no folheto informativo associadas exclusivamente ao layout, bem como as alterações de contacto do Titular de AIM e fabricantes podem ser implementadas imediatamente, após notificação à ARFA. Estas alterações são isentas de taxas.

Agrupamento de alterações

Caso deva proceder-se à notificação ou ao pedido de várias alterações, deve apresentar-se uma notificação ou um pedido onde se agrupam as várias alterações, conforme os critérios previstos no anexo II.

III. PEDIDO DE ALTERAÇÃO AOS TERMOS DA AIM

Meios de submissão

O pedido de alterações aos termos da AIM deve ser submetido em suporte digital (CD-ROM, DVD-ROM ou Pen Drive). O requerimento do pedido e o formulário do pedido devem ser remetidos, obrigatoriamente, em papel, além de constarem do dossier digital.

A entrega poderá ser feita diretamente no expediente da ARFA ou pelos correios. As referências para a entrega do pedido são as seguintes:

Agência de Regulação e Supervisão dos Produtos Farmacêuticos e Alimentares – ARFA

Achada de Santo António
C.P. 296 – A; Praia – Cabo Verde

Documentos exigidos

A documentação a ser apresentada num pedido de alterações aos termos de uma AIM visa a manutenção da qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Assim, é exigida a apresentação, além daqueles previstos no anexo I, dos seguintes documentos:

- a) Tabela de conteúdos;
- b) Requerimento do pedido (Ver modelo);
- c) Formulário do pedido (publicado no sítio eletrónico da ARFA - www.arfa.cv) e os seus anexos;
- d) Tabela comparativa entre a situação atual e a proposta (ver modelo);
- e) Uma lista com todas as autorizações de introdução no mercado afetadas pela notificação ou pelo pedido, se aplicável;
- f) Uma descrição de todas as alterações solicitadas, incluindo:
 - i. A data de aplicação de cada alteração descrita, no que diz respeito a alterações do tipo IA;
 - ii. Uma descrição de todas as alterações do tipo IA efetuadas nos últimos 12 meses e que ainda não tenham sido notificadas, no que diz respeito a alterações do tipo IA que não exijam uma notificação imediata;
- g) Uma descrição da relação entre alterações, nos casos em que uma alteração origine ou decorra de outras alterações; e
- h) Comprovativo do pagamento das taxas, incluindo o “Resumo de pagamento” e o comprovativo da transferência bancária (ver modelo);

Os modelos previstos no presente regulamento, abaixo designados, bem como as suas atualizações, são publicados no sítio eletrónico da ARFA (www.arfa.cv):

- a) Modelo de Requerimento para Pedido de AIM;
- b) Modelo de Resumo do Pagamento de Taxa para Pedido de AIM;
- c) Tabela comparativa entre a situação atual e a proposta, para pedidos de alterações aos termos da AIM;

Estrutura dos Dossiers

A estrutura dos dossiers de pedido de alteração aos termos de uma AIM já concedida deve seguir as mesmas regras descritas em diploma específico para o pedido inicial.

Pagamento de taxas

As taxas devidas no âmbito da AIM são as previstas em legislação específica. Os valores devidos por tipo de pedido são publicados no sítio eletrónico da ARFA.

O Requerente que tiver submetido no mesmo momento mais de um pedido de alteração de AIM poderá agrupar as taxas numa só transferência bancária.

Se uma alteração implicar outras alterações, estas podem ser incluídas num único pedido, sem prejuízo do pagamento das taxas devidas por cada alteração.

O requerente deve submeter um “Resumo de Pagamento” redigido em língua portuguesa, francesa ou inglesa, a ser apresentado integrado no comprovativo de pagamento das taxas (ver modelo), que discrimina o valor pago para cada alteração.

IV. Disposições Finais

Se a ARFA assim o solicitar, o titular deve fornecer todas as informações relativas à aplicação de uma determinada alteração.

Para efeito de assuntos regulamentares, o endereço de email do Titular da AIM/requerente para contacto com a ARFA deve ser previamente validado pela ARFA.

V. Anexos

ANEXO I

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
A. Administrativos		
A.1. transferência de titular de AIM Condições: O novo titular deve ser uma pessoa diferente do titular de AIM precedente.	1,2,4,7	IB
A.2. Alteração do nome, endereço do titular da autorização de introdução no mercado	1,2	IA _{NI}
A.3. Alteração do nome (de fantasia) do medicamento	2	IB
A.4. Alteração do nome do ingrediente ativo ou de um excipiente	2, 3	IA _{NI}
A.5. Alteração do nome, endereço de: um fabricante de ingrediente ativo ou produto acabado (incluindo os locais de controlo da qualidade e locais de libertação dos lotes); ou um titular do ASMF; ou um fornecedor do ingrediente ativo, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizado no fabrico do ingrediente ativo, se for especificado no dossiê técnico; ou um fabricante de novo excipiente (ainda não descrito nos compêndios oficiais reconhecidos pela ARFA);	1, 4, 5	IA _{NI}
A.6. Alteração do código ATC/código;	2, 6	IA
A.7. Supressão de locais de fabrico de ingredientes ativos, 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;	2, 4	IA

Documentos exigidos:

1. Um documento formal de um organismo oficial competente em que seja mencionado o nome novo ou o endereço novo.
2. Informação revista sobre o medicamento.
3. Comprovativo de aceitação pela OMS ou cópia da lista de DCI, ou comprovativo de que a alteração está em consonância com um compêndio oficial reconhecido pela ARFA.
4. Retificação das secções pertinentes do dossier.
5. Em caso de alteração do nome do titular do ASMF, uma «carta de acesso» atualizada.
6. Comprovativo de aceitação (pela OMS) ou cópia da lista de códigos ATC.
7. Documento comprovativo de que o processo completo e atualizado relativo ao medicamento em questão foi ou será colocado à disposição da pessoa a favor de quem a transferência deve ser efetuada (assinado pelo presente e pelo proposto titular de AIM).



Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B. Qualidade		
B.I. Ingrediente ativo		
B.I.a. Fabrico		
B.I.a.1. Alteração do fabricante de uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo ou alteração do fabricante (incluindo, se for o caso, os locais de controlo da qualidade pertinentes) de ingrediente ativo nos casos em que não conste do dossiê aprovado nenhum Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia ou outro certificado equivalente.	1,2,3,4,5,6	IA _{NI}
B.I.a.2. Alteração menor do processo de fabrico do ingrediente ativo. Condição: Inexistência de alterações adversas do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas. 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 do ingrediente ativo à base de plantas e o processo de fabrico permanecem inalterados. As especificações do ingrediente ativo ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas. O ingrediente ativo não é uma substância biológica/imunológica.	1, 4, 7, 8, 9	IA
B.I.a.3. Alteração significativa do processo de fabrico do ingrediente ativo que possa ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento ou qualquer alteração do processo de fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico ou ao uso de outra substância derivada por processo químico no fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico		II
B.I.a.4. Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) do ingrediente ativo ou do produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo:		
a) Aumento ou redução até dez vezes, em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado. Condição: O ingrediente ativo não é uma substância biológica	1, 10, 11	IA
b) Aumento ou redução superior a dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado. Condição: O ingrediente ativo não é uma substância biológica/imunológica.	1, 8, 10, 12	IA _{NI}
c) A alteração requer a avaliação da comparabilidade de um ingrediente ativo biológico/imunológico		II
d) A escala de um ingrediente ativo biológico/imunológico é aumentada/diminuída sem alteração do processo (por exemplo, duplicação da linha)	1,8,10,12	IA _{NI}
B.I.a.5. Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do ingrediente ativo:		
a) Restrição dos limites aplicáveis ao processo	1, 13	IA

b) Aditamento de um novo ensaio e novos limites em processo	1, 13, 14, 15, 16	IA
c) Supressão de um ensaio em processo não significativo	1, 13, 17	IA
d) Alargamento dos limites de ensaio aprovados aplicáveis ao processo com um eventual efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo		II
e) Supressão de um ensaio em processo com um eventual efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo		II
f) Aditamento ou substituição de um ensaio em processo em resultado de um problema de segurança ou qualidade	1, 13, 14, 15, 16	IB

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier, se for aplicável.
2. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do ASMF, 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 do ingrediente ativo e da matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo (se for aplicável) são iguais aos já aprovados.
3. Um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia, ou outro equivalente, para efeitos de encefalopatia espongiiforme transmissível (TSE) para qualquer origem de material nova ou, se for aplicável, provas documentais de que a origem específica do material com risco de TSE já foi sujeita a uma avaliação por uma entidade reconhecida pela ARFA.
4. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, pelo menos, dois lotes (escala-piloto mínima) do ingrediente ativo dos fabricantes/instalações atuais e propostos.
5. Certificado de boas práticas de fabrico ou declaração do titular de AIM ou titular de ASMF de que se assegura que as normas de boas práticas de fabrico são cumpridas.
6. Comprovativo de que o local proposto tem autorização expressa para a forma ou o produto farmacêutico ou processos de fabrico em causa.
7. Comparação direta do processo atual e do processo novo.
8. Cópia das especificações aprovadas do ingrediente ativo.
9. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do ASMF, 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 do ingrediente ativo ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.
10. Os números dos lotes ensaiados com o tamanho do lote proposto.
11. Uma declaração do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do ASMF, conforme adequado, de que as alterações dos métodos de fabrico são apenas as exigidas pelo aumento ou redução de escala (como, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes), não afetam 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 do ingrediente ativo ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas.
12. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, no mínimo, um lote de produção do ingrediente ativo ou produto intermédio, conforme adequado, fabricado nos tamanhos atualmente aprovados e propostos. O titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar (a pedido) e comunicar os dados relativos aos dois lotes de produção completos seguintes, quando não correspondam às especificações (com proposta de ação).
13. Quadro comparativo dos ensaios em processo atuais e propostos.
14. Pormenores de qualquer método analítico novo não compendial e dos dados de validação, se for pertinente.



15. Dados da análise de dois lotes de produção (três lotes de produção para substâncias biológicas, salvo justificação em contrário) do ingrediente ativo em relação a todos os parâmetros das especificações.

16. Fundamentação por parte do titular da AIM ou do ASMF, conforme for adequado, do novo ensaio em processo e dos novos limites.

17. Fundamentação/avaliação de riscos por parte do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do ASMF, conforme for adequado, que demonstre que os ensaios em processo não são significativos ou que esses ensaios são obsoletos.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.1.b. Controlo do Ingrediente ativo		
B.I.b.1. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de um ingrediente ativo, matéria-prima/produto intermédio/reagente utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo:		
a) Adequação das especificações e métodos analíticos do ingrediente ativo a compêndio oficial reconhecido pela ARFA ou estreitamento da faixa de especificação do ingrediente ativo	1,2,3	IA
b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico. Condição: Esta alteração não resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico	1,2,4,5,6,7	IA
c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1,2,8	IA
d) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global da substância ativa e/ou do produto acabado		II
e) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados para o ingrediente ativo		II
f) Alargamento dos limites das especificações aprovados para matérias-primas/produtos intermédios com um eventual efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo e/ou do produto acabado		II
g) Aditamento ou substituição (excluindo substâncias biológicas ou imunológicas) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico em resultado de um problema de segurança ou qualidade	1,2,4,5,6,7	IB
B.1.b.2. Alteração do procedimento analítico para o ingrediente ativo ou matéria-prima/reagente/produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo:		
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado. Condição: Não houve alterações dos limites de impurezas totais; não foram detetadas 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 nem um método que utilize um reagente biológico para um ingrediente ativo biológico. (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).	1,9,10	IA
b) Supressão de um procedimento analítico para o ingrediente ativo ou matéria-prima/reagente/produto intermédio, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo e esse procedimento não foi aditado através de uma notificação tipo IA/IA _{NI}	1,9	IA

c) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento) para um reagente sem um efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo	1,9,10	IA
d) Alteração significativa ou substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou de um método que utilize um reagente biológico para um ingrediente ativo biológico.		II
e) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento) para o ingrediente ativo ou matéria-prima/produto intermédio	1,9,10	IB

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier.
2. Quadro comparativo das especificações atuais e das da proposta.
3. Descrição da especificação ou do método analítico já aprovado e do alterado, incluindo a nova referência, se aplicável.
4. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.
5. 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.
6. Se for caso disso, dados comparativos do perfil de dissolução relativos ao produto acabado de, pelo menos, um lote-piloto que contenha o ingrediente ativo em conformidade com a especificação atual e proposta. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
7. Fundamentação por parte do titular da AIM ou do ASMF, conforme for adequado, do novo parâmetro de especificação e dos novos limites.
8. Fundamentação/avaliação de riscos por parte do titular da autorização de introdução no mercado ou do titular do ASMF, conforme for adequado, que demonstre que o parâmetro em processo não é significativo ou que esse parâmetro é obsoleto.
9. Descrição da metodologia analítica, um resumo dos dados de validação e especificações revistas no que respeita a impurezas (se for aplicável).
10. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio atual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de aditamento de um procedimento analítico novo.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.1.c. Sistemas de fecho dos recipientes		
B.I.c.1. Alteração da composição qualitativa/quantitativa do acondicionamento primário do ingrediente ativo, exceto para ingredientes ativos biológicos/imunológicos	1,6,7,8,9	IA
B.I.c.2. Alteração da composição qualitativa/quantitativa do acondicionamento primário de ingrediente ativos biológicos/imunológicos esterilizados e não congelados		II
B.I.c.3. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do acondicionamento primário do ingrediente ativo, exceto para alterações que resultem de um problema de segurança ou qualidade.	1,2,3,4,10	IA
B.1.c.4. Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário do ingrediente ativo	1,5,11	IA

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier.
2. Quadro comparativo das especificações atuais e das da proposta.



3. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.

4. Fundamentação por parte do titular da AIM ou do ASMF, conforme for adequado, do novo parâmetro de especificação e dos novos limites, se aplicável; ou fundamentação/avaliação de riscos por parte do titular da AIM ou do titular do ASMF, conforme for adequado, que demonstre que o parâmetro em processo não é significativo ou que esse parâmetro é obsoleto, se aplicável.

5. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio atual e o proposto são equivalentes, se aplicável.

6. Dados adequados sobre o novo acondicionamento (por exemplo, dados comparativos de permeabilidade a O₂, CO₂, humidade, etc.).

7. Se for caso disso, provas de que não existe interação entre o conteúdo e o material de acondicionamento.

8. Declaração do titular da AIM ou do titular do ASMF, conforme adequado, de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação); ou, para ingredientes ativos líquidos (não esterilizados), os resultados dos estudos de estabilidade 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do período de repetição do ensaio aprovado (com proposta de ação).

9. Comparação das especificações do acondicionamento primário atuais e das da proposta, se for aplicável.

10. Dados da análise do acondicionamento primário de dois lotes em relação a todos os parâmetros das especificações.

11. Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo uma descrição da metodologia analítica e um resumo dos dados de validação.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.I.d. Estabilidade		
B.1.d.1. Alteração do período de reensaio/período de armazenamento ou condições de armazenamento do ingrediente ativo. Condições: o ingrediente ativo não é uma substância biológica/imunológica exceto em casos de redução do período de armazenamento	1,2,3,4	IA
B.1.d.2. Alteração do período de armazenamento ou condições de armazenamento de ingredientes ativos biológicos/imunológicos, exceto em casos de redução do período de armazenamento		II

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier. 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 lotes à escala-piloto ou à escala de produção do ingrediente ativo no material de acondicionamento autorizado e que abrangem a duração do período de reensaio pedido ou as condições de armazenamento pedidas.

2. Confirmação de que os estudos de estabilidade foram realizados em conformidade com o protocolo atualmente aprovado. Os estudos devem comprovar que as especificações aplicáveis acordadas continuam a ser observadas.

3. Cópia das especificações aprovadas do ingrediente ativo.

4. Fundamentação das alterações propostas.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.II. PRODUTO ACABADO		
B.II.a. Descrição e composição		
B.II.a.1. Alteração ou aditamento das gravações, relevos ou de outras marcações, incluindo substituição ou aditamento de tintas utilizadas na marcação do produto:		
a) Alterações das gravações, dos relevos ou de outras marcações	1	IA _{NI}
b) Alterações das ranhuras/marcações de partição destinadas à divisão em doses iguais	1,2	IB
B.II.a.2. Alteração do formato ou das dimensões da forma farmacêutica:		
a) Comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários de libertação imediata	1	IA _{NI}
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	IB
B.II.a.3. Alterações da composição (excipientes) do produto acabado:		
a) Alterações dos componentes do sistema de coloração ou aromatização		
1. Aditamento, supressão ou substituição. Condições: 1. Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica. 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. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica.	1,5,6,7	IA
2. Aumento ou redução. Condições: 1. Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica. 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.	1,5	IA
b) Outros excipientes		
1. Qualquer ajustamento menor da composição quantitativa do produto acabado no que respeita a excipientes. Condições: 1. Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica. 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. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica. 5. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.	1,5,8	IA
2. Alterações qualitativas ou quantitativas maiores num ou mais excipientes. Condição: Alterações que possam ter repercussões significativas na segurança, qualidade ou eficácia do medicamento (incluindo Alterações sustentadas por um estudo de bioequivalência).		II



3. Substituição de um único excipiente por outro excipiente comparável com as mesmas características funcionais e a um nível semelhante. Condições: 1. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica. 2. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.	1, 4, 6, 7, 8, 13, 14	IB
4. Alteração num ou mais excipientes respeitante a um medicamento biológico/imunológico		II
B.II.a.4. Alteração do peso do revestimento das formas de dosagem oral ou do peso do invólucro das cápsulas:		
a) Formas farmacêuticas orais sólidas	5, 9, 10	IA
b) Formas farmacêuticas gastrorresistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada em que o revestimento constitui um fator crítico para o mecanismo de libertação		II
B.II.a.5. Alteração da concentração de um medicamento parentérico de dose única para uso total em que a quantidade de ingrediente ativo por dose unitária (ou seja, a dosagem) permanece inalterada		II
B.II.a.6. Supressão do recipiente de solvente/diluyente da apresentação	11, 12	IB

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier, incluindo um desenho pormenorizado ou uma descrição escrita da aparência atual e da aparência nova, bem como a informação revista sobre o medicamento, se for adequado.

2. Resultados dos ensaios adequados que demonstrem equivalência em termos de características/dosagem correta, se aplicável.

3. Dados comparativos de dissolução relativos a, pelo menos, um lote-piloto nas dimensões atuais e nas propostas. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.

4. Fundamentação para a não apresentação de um novo estudo de bioequivalência.

5. Declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação).

6. Um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia, ou outro equivalente, para qualquer componente de origem animal novo que apresente um risco de TSE ou, se for aplicável, provas documentais de que a origem específica do material que apresente um risco de TSE já foi sujeita a uma avaliação por uma entidade reconhecida pela ARFA.

7. Dados que demonstrem que o excipiente novo não interfere nos métodos analíticos das especificações do produto acabado, se for adequado.

8. Fundamentação da alteração/escolha de excipientes, etc. com base no desenvolvimento do medicamento (incluindo aspetos de estabilidade e armazenamento antimicrobiana, se for adequado).

9. Retificação das secções pertinentes do dossier.

10. Ensaios de fotoestabilidade, se for caso disso.

11. Fundamentação da supressão, incluindo informações respeitantes às alternativas para a obtenção do solvente/diluyente necessário para uma utilização segura e eficaz do medicamento.

12. Informação revista sobre o medicamento.

13. Os resultados dos estudos de estabilidade realizados 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação).

14. Para formas farmacêuticas 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.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.II.b. Fabrico		
B.II.b.1. Substituição ou aditamento de um local de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do produto acabado:		
a) Local de acondicionamento secundário	1,2,3	IA _{NI}
b) Local de acondicionamento primário	1,2,3,4,5,6	IA _{NI}
c) Local onde se realizam processos de fabrico, exceto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento secundário de medicamentos biológicos/imunológicos, ou para formas farmacêuticas obtidas através de um processo de fabrico complexo		II
d) Local onde se realizam processos de fabrico, exceto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento primário e secundário de medicamentos não esterilizados	1,2,3,4,5,6,7,8	IB
e) Local onde se realizam processos de fabrico, exceto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento secundário de medicamentos esterilizados fabricados (incluindo os que são fabricados assepticamente), excluindo medicamentos biológicos/imunológicos	1,2,3,4,5,7,8	IB
B.II.b.2. Alteração do importador, dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade do produto acabado, exceto para medicamentos biológicos/imunológicos.	1,2,3,9	IA _{NI}
B.II.b.3. Alteração do importador, dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade de um medicamento biológico/imunológico		II
B.II.b.4. Alteração no processo de fabrico do produto acabado, incluindo um produto intermédio utilizado no fabrico do produto acabado:		
a) Alteração menor do processo de fabrico; Condições: 1. Inexistência de alterações do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas. 2. A alteração diz respeito a uma forma farmacêutica oral sólida de libertação imediata/suspensão oral e o medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico ou um medicamento à base de plantas; ou a alteração diz respeito aos parâmetros do processo que, no contexto de uma avaliação anterior, foi considerada como não tendo qualquer impacto sobre a qualidade do produto acabado (independentemente do tipo de produto e/ou forma farmacêutica). 3. O princípio de fabrico, incluindo as etapas individuais do processo de fabrico, por exemplo, o tratamento dos produtos intermédios, permanece inalterado, e não existem alterações a nenhum solvente de fabrico utilizado no processo. 4. O processo atualmente 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 novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia.	3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14	IA



2304000 012646

b) Alterações significativas do processo de fabrico que possam ter repercussões significativas na qualidade, segurança e eficácia do medicamento		II
B.II.b.5. Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) do produto acabado:		
a) Alterações do tamanho do lote até 10 vezes, exceto para medicamentos biológicos e esterilizados;	3	IA
b) Aumento superior a dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado para libertação imediata de formas farmacêuticas orais	3,4,5,13,15,16	IB
c) A alteração requer a avaliação da comparabilidade de um medicamento biológico/imunológico ou a alteração do tamanho do lote exige um novo estudo de bioequivalência		II
d) A alteração diz respeito a todas as outras formas farmacêuticas obtidas através de um processo de fabrico complexo		II
e) A escala de um medicamento biológico/imunológico é aumentada/diminuída sem alteração do processo (por exemplo, duplicação da linha)	3,4,5,13,15,16	IB
B.II.b.6. Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do produto acabado:		
a) Restrição dos limites aplicáveis ao processo	3, 17	IA
b) Aditamento de novos ensaios e limites	3, 17, 18, 19, 20, 21	IA
c) Supressão de um ensaio em processo não significativo	3, 17, 22	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) Aditamento ou substituição de um ensaio em processo em resultado de um problema de segurança ou qualidade	3, 17, 18, 19, 20, 21	IB

Documentos exigidos:

1. Comprovativo de que o local proposto tem autorização de fabrico expressa para a forma ou o produto farmacêutico em causa;
2. Certificado de Boas Práticas de Fabrico válido;
3. Retificação das secções pertinentes do dossier;
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, devendo ainda ser apresentados os dados de validação ou o protocolo (plano) de validação a entregar.
5. Cópia das especificações relativas à libertação aprovadas e das especificações do fim do prazo de validade, se forem relevantes.
6. Se o local de fabrico e o local de acondicionamento primário forem diferentes, é necessário especificar e validar as condições de transporte e de armazenamento a granel.
7. 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 ação).

8. No caso de formulações semissólidas e líquidas em que a substância ativa esteja presente sob a forma não dissolvida, dados de validação adequados, incluindo imagens microscópicas da distribuição granulométrica e morfologia ou qualquer outra técnica de imagem apropriada.

9. Informação revista sobre o medicamento, se for adequado.

10. Comparação direta do processo atual e do processo novo.

11. Para formas farmacêuticas 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 ação). No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.

12. Fundamentação da não apresentação de um novo estudo de bioequivalência.

13. Dados da análise (em formato de quadro comparativo) de, no mínimo, um lote fabricado nos processos atualmente 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 ação).

14. Declaração de que foram iniciados estudos de estabilidade e foram avaliados parâmetros de estabilidade 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 atualmente registada. Há garantias de que estes estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação).

15. Devem ser fornecidos os resultados da validação.

16. Os resultados dos estudos de estabilidade realizados 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação). Para medicamentos biológicos/imunológicos: uma declaração de que não é necessária uma avaliação da comparabilidade.

17. Quadro comparativo dos ensaios em processo e limites atuais e propostos.

18. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.

19. 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.

20. 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 atuais e propostos. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.

21. Fundamentação do novo ensaio em processo e novos limites.

22. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o ensaio em processo não é significativo ou que é obsoleto.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.II.c. Controlo dos excipientes		
B.II.c.1. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de um excipiente:		
a) Adequação das especificações e métodos analíticos do excipiente a compêndio oficial reconhecido pela ARFA ou estreitamento da faixa de especificação do excipiente	1, 2	IA



b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	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) Aditamento ou substituição (excluindo medicamentos biológicos ou imunológicos) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico, em resultado de um problema de segurança ou qualidade	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
B.II.c.2. Alteração do procedimento analítico para um excipiente:		
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado. Condições: 1. Não houve alterações dos limites de impurezas totais; não foram detetadas impurezas não qualificadas novas. 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. O método analítico não é biológico/imunológico/imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados).	1, 9, 10	IA
b) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo. Condição: Já foi autorizado um procedimento analítico alternativo para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi aditado através de uma notificação do tipo IA/IA _{NT} .	1, 9	IA
c) Alteração significativa ou substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou de um método que utilize um reagente biológico		II
d) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento)	1, 9, 10	IB
B.II.c.3. Alteração da origem de um excipiente ou reagente com risco de TSE:		
a) De material com risco de TSE para material de origem vegetal ou sintética		
1. Para excipientes ou reagentes não utilizados no fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico ou num medicamento biológico/imunológico	11	IA
2. Para excipientes ou reagentes utilizados no fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico ou num medicamento biológico/imunológico	11, 12	IB
b) Alteração ou introdução de um material com risco de TSE ou substituição de um material com risco de TSE por um material com risco de TSE diferente que não esteja abrangido por um certificado de conformidade para efeitos de TSE		II

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier.
2. Quadro comparativo das especificações atuais e propostas, incluindo a nova referência, se aplicável.
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. Fundamentação da não apresentação de um novo estudo de bioequivalência.

6. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e novos limites.

7. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo ou que é obsoleto.

8. 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 atual e proposta. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.

9. Uma descrição da metodologia analítica, um resumo dos dados de validação e especificações revistas no que respeita a impurezas (se for aplicável).

10. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio atual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de aditamento de um procedimento analítico novo.

11. Declaração por parte do fabricante ou do titular da autorização de introdução no mercado que o material é de origem puramente vegetal ou sintética.

12. 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.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.II.d. Controlo do produto acabado		
B.II.d.1. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do produto acabado:		
a) Adequação das especificações do produto acabado a compêndio oficial reconhecida pela ARFA ou estreitamento da faixa de especificação do produto acabado	1, 2	IA
b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto ou de um odor e sabor ou um teste de identificação para materiais aromatizantes ou corantes)	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) Aditamento ou substituição (excluindo medicamentos biológicos ou imunológicos) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico, em resultado de um problema de segurança ou qualidade	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
B.II.d.2. Alteração do procedimento analítico para o produto acabado:		
a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado, incluindo a adequação dos métodos analíticos do produto acabado a compêndio oficial reconhecido pela ARFA. Condições: 1. Não houve alterações dos limites de impurezas totais; não foram detetadas impurezas não qualificadas novas. 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. O método analítico não é biológico/imunológico/imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados).	1, 8, 9	IA
b) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um método alternativo	1,8	IA
c) Alteração significativa ou substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou de um método que utilize um reagente biológico ou substituição de uma preparação de referência biológica não abrangida por um protocolo aprovado		II
d) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento)	1,8,9	IB



Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier.
2. Quadro comparativo das especificações atuais 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 atual e a proposta. No caso de medicamentos à base de plantas, poderão ser aceitáveis dados comparativos de desintegração.
6. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e novos limites.
7. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo ou que é obsoleto.
8. Uma descrição da metodologia analítica, um resumo dos dados de validação e especificações revistas no que respeita a impurezas (se for aplicável).
9. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio atual e o proposto são equivalentes, se aplicável.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.II.e. Sistema de fecho dos recipientes		
B.II.e.1. Alteração do acondicionamento primário do produto acabado:		
a) Composição qualitativa e quantitativa		
1. Formas farmacêuticas sólidas	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
2. Formas farmacêuticas semissólidas e líquidas não esterilizadas	1, 2, 3, 4, 6, 7	IB
3. Medicamentos esterilizados e medicamentos biológicos/imunológicos		II
4. A alteração diz respeito a uma embalagem menos protetora com alterações conexas a nível das condições de armazenamento e/ou redução do prazo de validade.		II
b) Alteração do tipo de recipiente ou aditamento de um novo recipiente		
1. Formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas não esterilizadas	1, 2, 3, 4, 6, 7	IB
2. Medicamentos esterilizados e medicamentos biológicos/imunológicos		II
3. Supressão de um recipiente de acondicionamento primário que não leve a uma supressão total de uma dosagem ou forma farmacêutica.	1, 2, 8	IA
B.II.e.2. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do acondicionamento primário do produto acabado:		
a) Limites de especificação mais restritos	1, 6	IA
b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	1, 6, 9, 10, 11	IA
c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	1, 6, 12	IA
d) Aditamento ou substituição de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade	1, 6, 9, 10, 11	IB

B.II.e.3. Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário do produto acabado	1, 9, 13	IA
B.II.e.4. Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho (acondicionamento primário):		
a) Medicamentos não esterilizados	1, 2, 14, 15	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, 14, 15, 16	IB
B.II.e.5. Alteração do tamanho da embalagem do produto acabado:		
a) Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) de uma embalagem		
1. A alteração insere-se no âmbito dos tamanhos atualmente aprovados para as embalagens	1, 2, 17	IA _{NI}
2. A alteração não se insere no âmbito dos tamanhos atualmente aprovados para as embalagens:	1, 2, 17, 18	IB
b) Supressão de tamanhos de embalagens	1, 2, 18	IA
c) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de medicamentos parentéricos multidoses esterilizados (ou de dose única para uso parcial) incluindo medicamentos 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, 17, 18	IB
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 do tipo «flip-off», anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protetor das agulhas):		
a) Alteração com repercussões na informação sobre o medicamento	1, 2	IA _{NI}
b) Alteração sem repercussões na informação sobre o medicamento	1	IA
B.II.e.7. Alteração do fornecedor de componentes ou dispositivos de acondicionamento (se mencionados no processo), exceto alteração dos fornecedores de dispositivos espaçadores para inaladores de dose fixa.	1, 6	IA

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier
2. Informação revista sobre o medicamento, se for adequado.
3. Dados adequados sobre o novo acondicionamento.
4. Se for caso disso, é necessário apresentar provas de que não existe interação entre o conteúdo e o material de acondicionamento.
5. Declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação).

6. Quadro comparativo das especificações atuais e propostas, se for aplicável.

7. Os resultados dos estudos de estabilidade 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 à ARFA caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação).

8. Declaração de que os tamanhos restantes da embalagem são coerentes com o plano de dosagem e a duração do tratamento e adequados para as instruções de dosagem aprovadas no resumo das características do medicamento.

9. Pormenores de qualquer método analítico novo e dos dados de validação, se for pertinente.

10. Dados da análise do acondicionamento primário de dois lotes em relação a todos os parâmetros das especificações.

11. Fundamentação do novo parâmetro da especificação e novos limites.

12. Fundamentação/avaliação de riscos que demonstre que o parâmetro não é significativo ou que é obsoleto.

13. Resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio atual e o proposto são equivalentes. Este requisito não é aplicável em caso de aditamento de um procedimento analítico novo.

14. Descrição, desenho pormenorizado e composição do material do recipiente ou do fecho.

15. Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, uma declaração de que foram iniciados os estudos de estabilidade necessários e, se for pertinente, de que o requerente dispunha dos dados de estabilidade satisfatórios. Deve ainda haver garantias de que os estudos serão concluídos e os dados serão transmitidos imediatamente à ARFA, caso estejam fora das especificações ou potencialmente fora das especificações no final do prazo de validade aprovado (com proposta de ação).

16. Estudos de revalidação no caso de medicamentos esterilizados submetidos a uma esterilização terminal.

17. Declaração de que serão realizados estudos de estabilidade para medicamentos em que os parâmetros de estabilidade possam ser afetados. Os dados apenas serão comunicados se estiverem fora das especificações (com proposta de ação).

18. Fundamentação dos tamanhos da embalagem novos/restantes, que demonstre que os tamanhos novos/restantes são coerentes com o plano de dosagem e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.II.f. Estabilidade		
B.II.f.1. Alteração do prazo de validade ou das condições de armazenamento do produto acabado:		
a) Redução do prazo de validade do produto acabado Condição: A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevisíveis ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.	1, 2, 3	IA _{NI}
b) Extensão do prazo de validade do produto acabado		
1. Extensão do prazo de validade com base na extrapolação de dados de estabilidade que não estejam em conformidade com as orientações da ICH, da EMA ou dos demais países reconhecidos pela ARFA.		II
2. Outras extensões do prazo de validade do produto acabado	1, 2, 3	IB

c) Alteração das condições de armazenamento 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 armazenamento do produto acabado ou do produto diluído/reconstituído	1, 2, 3	IB
e) Alteração de um protocolo de estabilidade aprovado Condições: 1. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevisíveis ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. 2. A alteração não diz respeito a um alargamento dos critérios de aceitação dos parâmetros testados, a uma supressão de parâmetros que indiquem estabilidade ou a uma redução da frequência dos ensaios.	1, 4	IA

Documentos exigidos:

1. Retificação das secções pertinentes do dossier. A retificação deve conter os resultados de estudos de estabilidade apropriados em tempo real (que abrangem a totalidade do prazo de validade) realizados 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.

2. Informação revista sobre o medicamento.

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.

4. Fundamentação das alterações propostas.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
B.III CERTIFICADO DE CONFORMIDADE/TSE/MONOGRÁFIAS		
B.III.1. Apresentação, atualização ou supressão de um certificado (ou outro comprovativo) de conformidade a um compêndio oficial reconhecido pela ARFA:		
a) Certificado (ou outro comprovativo) de conformidade a um compêndio oficial para uma monografia de um compêndio oficial pertinente. Condição: Não se trata de um certificado novo para um ingrediente ativo não esterilizado destinado a ser utilizado num medicamento esterilizado, em que a água é utilizada nas últimas etapas da síntese e a matéria não é declarada isenta de endotoxinas.	1, 2, 3	IA _{NI}
b) Certificado (ou comprovativo) de conformidade para efeitos de TSE a um compêndio oficial reconhecido para um ingrediente ativo/matéria-prima/reagente/produto intermédio ou excipiente. Condição: Não se trata de um certificado novo/atualizado de um novo fabricante já aprovado utilizando materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação do risco relativamente à contaminação potencial com agentes adventícios.	1, 2, 3	IA _{NI}

Documentos exigidos:

1. Cópia do Certificado (ou outro comprovativo) de Conformidade a um compêndio oficial reconhecido pela ARFA (atualizado), se aplicável.

2. Retificação das secções pertinentes do dossier.

3. 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, incluindo os que são utilizados para o fabrico do ingrediente ativo/excipientes, se aplicável. 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.

Descrição	Documentos a apresentar	Tipo
C. ALTERAÇÕES RELATIVAS À SEGURANÇA, EFICÁCIA E FARMACOVIGILÂNCIA		
C.1 Alterações no resumo das características do medicamento, na rotulagem ou no folheto informativo destinadas a aplicar o resultado de procedimentos aprovados num país reconhecido pela ARFA	1, 2	IB
C.2. Alteração ou alterações no resumo das características do medicamento, na rotulagem ou no folheto informativo de um medicamento genérico na sequência da avaliação da mesma alteração para o medicamento de referência	2, 3	IB
C.3. Alterações no resumo das características do medicamento, na rotulagem ou no folheto informativo, devido a novos dados de qualidade, pré-clínicos, clínicos ou de farmacovigilância		II
C.4. Alterações das indicações terapêuticas		II
C.5. Supressão de dosagem ou forma farmacêutica	2, 4	IB
C.6 Alterações de farmacovigilância que não afetam o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo	5	IA _{NI}
D. Alterações previstas no anexo III		III
E. Outras alterações não especificamente abrangidas em qualquer outra parte do presente		II

*Impl= Regime de implementação

Documentos exigidos:

1. Uma declaração de que o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo proposto é idêntico, no tocante às secções em questão, ao que foi aprovado num país reconhecido pela ARFA.

2. Informação revista sobre o medicamento.

3. Se for público, o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo do medicamento de referência atualizados.

4. Declaração de que as restantes dosagens/formas farmacêuticas do medicamento são adequadas às instruções de dosagem e à duração do tratamento mencionadas no resumo das características do medicamento.

5. Retificação das secções pertinentes do dossier.

ANEXO II

Casos que justificam o agrupamento de alterações

1. Uma das alterações no grupo é uma alteração do tipo II ou do tipo III; todas as restantes alterações no grupo decorrem desta alteração do tipo II ou tipo III.

2. Uma das alterações no grupo é uma alteração do tipo IB; todas as restantes alterações no grupo são alterações do tipo IA ou do tipo IB que decorrem desta alteração do tipo IB.

3. Todas as alterações no grupo dizem respeito exclusivamente a alterações de natureza administrativa do resumo das características do medicamento, da rotulagem ou do folheto informativo.

4. Todas as alterações no grupo são modificações do dossier principal do ingrediente ativo, do dossier principal do antigénio da vacina ou do dossier principal do plasma.

5. Todas as alterações no grupo dizem respeito a um projeto destinado a melhorar o processo de fabrico e a qualidade do medicamento em causa ou do(s) seu(s) ingrediente(s) ativo(s).

6. Todas as alterações no grupo são modificações do sistema de farmacovigilância.

7. Todas as alterações no grupo dizem respeito à aplicação da rotulagem de uma determinada classe.

8. Todas as alterações no grupo decorrem da avaliação de um determinado relatório periódico de atualização em matéria de segurança.

9. Todas as alterações no grupo decorrem de um determinado estudo subsequente à autorização realizado sob o controlo do titular.

10. Uma alteração do tipo IA respeitante a várias autorizações de introdução no mercado do mesmo titular.

ANEXO III

Alterações do tipo III

1. Alterações do(s) ingrediente(s) ativo(s):

a) substituição de um ingrediente ativo por um sal ou éster diferente (complexo/derivado), com a mesma parte ativa terapêutica, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;

b) substituição por um outro isómero ou por uma mistura de isómeros diferente, ou de uma mistura por um único isómero (por exemplo, de uma mistura racémica por um único enantiómero), em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;

c) substituição de um ingrediente ativo biológico por outro com uma estrutura molecular ligeiramente diferente em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente, exceto:

— alterações do ingrediente ativo de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana,

— substituição ou 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,

— substituição de uma estirpe destinada a uma vacina veterinária contra a gripe equina;

d) alteração do vetor utilizado para produzir o antigénio ou o material de origem, incluindo um novo banco principal de células de origem diferente, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente;

e) um novo ligando ou mecanismo de acoplamento de medicamentos radiofármacos, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente; e

f) alteração do solvente de extração ou do rácio do fármaco à base de plantas na preparação medicamentosa à base de plantas, em que as características de eficácia/segurança não variem consideravelmente.

2. Alteração da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração:

a) alteração da biodisponibilidade;

b) alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação;

c) alteração ou introdução de uma nova dosagem;

d) alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica; e

e) alteração ou introdução de uma nova via de administração.



4. DESCRIÇÃO DA(S) ALTERAÇÃO (ÕES) PRETENDIDA(S)

4.1 Medicamento autorizado por processo completo de AIM

(Selecione a (s) alteração(ões) pretendida(s) e apague as alterações não requeridas.)

A. Administrativas		Tipo
<input type="checkbox"/>	A.1. Transferência de titular de AIM	IB
<input type="checkbox"/>	A.2. Alteração do nome, endereço do titular da autorização de introdução no mercado	IA _{NI}
<input type="checkbox"/>	A.3. Alteração do nome (de fantasia) do medicamento	IB
<input type="checkbox"/>	A.4. Alteração do nome do ingrediente ativo ou de um excipiente	IA _{NI}
<input type="checkbox"/>	A.5. Alteração do nome, endereço de: um fabricante de ingrediente ativo ou produto acabado (incluindo os locais de controlo da qualidade e locais de libertação dos lotes); ou um titular do ASMF; ou um fornecedor do ingrediente ativo, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizado no fabrico do ingrediente ativo, se for especificado no dossiê técnico); ou um fabricante de novo excipiente (ainda não descrito nos compêndios oficiais reconhecidos pela ARFA);	IA _{NI}
<input type="checkbox"/>	A.6. Alteração do código ATC/código;	IA
<input type="checkbox"/>	A.7. Supressão de locais de fabrico de ingredientes ativos, 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;	IA

B. Qualidade		Tipo
<input type="checkbox"/>	B.I.a.1. Alteração do fabricante de uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo ou alteração do fabricante (incluindo, se for o caso, os locais de controlo da qualidade pertinentes) de ingrediente ativo nos casos em que não conste do dossiê aprovado nenhum Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia ou outro certificado equivalente.	IA _{NI}
<input type="checkbox"/>	B.I.a.2. Alteração menor do processo de fabrico do ingrediente ativo. Condição: Inexistência de alterações adversas do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas. 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 do ingrediente ativo à base de plantas e o processo de fabrico permanecem inalterados. As especificações do ingrediente ativo ou dos produtos intermédios permanecem inalteradas. O ingrediente ativo não é uma substância biológica/imunológica.	IA
<input type="checkbox"/>	B.I.a.3. Alteração significativa do processo de fabrico do ingrediente ativo que possa ter repercussões significativas na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento ou qualquer alteração do processo de fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico ou ao uso de outra substância derivada por processo químico no fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico.	II
	B.I.a.4. Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) do ingrediente ativo ou do produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo:	
<input type="checkbox"/>	a) Aumento ou redução até dez vezes, em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado. Condição: O ingrediente ativo não é uma substância biológica.	IA
<input type="checkbox"/>	b) Aumento ou redução superior a dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado. Condição: O ingrediente ativo não é uma substância biológica/imunológica.	IA _{NI}
<input type="checkbox"/>	c) A alteração requer a avaliação da comparabilidade de um ingrediente ativo biológico/imunológico.	II
<input type="checkbox"/>	d) A escala de um ingrediente ativo biológico/imunológico é aumentada/diminuída sem alteração do processo (por exemplo, duplicação da linha).	IA _{NI}
	B.I.a.5. Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do ingrediente ativo	
<input type="checkbox"/>	a) Restrição dos limites aplicáveis ao processo.	IA
<input type="checkbox"/>	b) Aditamento de um novo ensaio e novos limites em processo.	IA
<input type="checkbox"/>	c) Supressão de um ensaio em processo não significativo.	IA
<input type="checkbox"/>	d) Alargamento dos limites de ensaio aprovados aplicáveis ao processo com um eventual efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo.	II
	e) Supressão de um ensaio em processo com um eventual efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo	II
<input type="checkbox"/>	f) Aditamento ou substituição de um ensaio em processo em resultado de um problema de segurança ou qualidade	IB



Descrição	Tipo
B.I.b.1. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de um ingrediente ativo, matéria-prima/ produto intermédio/reagente utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo.	
<input type="checkbox"/> a) Adequação das especificações e métodos analíticos do ingrediente ativo a compêndio oficial reconhecido pela ARFA ou estreitamento da faixa de especificação do ingrediente ativo.	IA
<input type="checkbox"/> b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico. Condição: Esta alteração não resulta de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico	IA
<input type="checkbox"/> c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto).	IA
<input type="checkbox"/> d) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global da substância ativa e/ou do produto acabado.	II
<input type="checkbox"/> e) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados para o ingrediente ativo	II
<input type="checkbox"/> f) Alargamento dos limites das especificações aprovados para matérias-primas/ produtos intermédios com um eventual efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo e/ou do produto acabado.	II
<input type="checkbox"/> g) Aditamento ou substituição (excluindo substâncias biológicas ou imunológicas) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico em resultado de um problema de segurança ou qualidade.	IB
B.1.b.2. Alteração do procedimento analítico para o ingrediente ativo ou matéria-prima/reagente/produto intermédio utilizado no processo de fabrico do ingrediente ativo.	
<input type="checkbox"/> a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado. Condição: Não houve alterações dos limites de impurezas totais; não foram detetadas 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 nem um método que utilize um reagente biológico para um ingrediente ativo biológico. (não inclui métodos microbiológicos normalizados da farmacopeia).	IA
<input type="checkbox"/> b) Supressão de um procedimento analítico para o ingrediente ativo ou matéria-prima/reagente/ produto intermédio, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo e esse procedimento não foi aditado através de uma notificação tipo IA/ IA _{NL} .	IA
<input type="checkbox"/> c) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento) para um reagente sem um efeito significativo na qualidade global do ingrediente ativo.	IA
<input type="checkbox"/> d) Alteração significativa ou substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou de um método que utilize um reagente biológico para um ingrediente ativo biológico.	II
<input type="checkbox"/> e) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento) para o ingrediente ativo ou matéria-prima/produto intermédio.	IB

B.I.c. Sistemas de fecho dos recipientes	Tipo
<input type="checkbox"/> B.I.c.1. Alteração da composição qualitativa/quantitativa do acondicionamento primário do ingrediente ativo, exceto para ingredientes ativos biológicos/imunológicos.	IA
<input type="checkbox"/> B.I.c.2. Alteração da composição qualitativa/quantitativa do acondicionamento primário de ingrediente ativos biológicos/imunológicos esterilizados e não congelados.	II
<input type="checkbox"/> B.1.c.3. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do acondicionamento primário do ingrediente ativo, exceto para alterações que resultem de um problema de segurança ou qualidade.	IA
<input type="checkbox"/> B.1.c.4. Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário do ingrediente ativo	IA

B.I.d. Estabilidade	Tipo
<input type="checkbox"/> B.1.d.1. Alteração do período de reensaio/período de armazenamento ou condições de armazenamento do ingrediente ativo. Condições: o ingrediente ativo não é uma substância biológica/imunológica exceto em casos de redução do período de armazenamento.	IA
<input type="checkbox"/> B.1.d.2. Alteração do período de armazenamento ou condições de armazenamento de ingredientes ativos biológicos/imunológicos, exceto em casos de redução do período de armazenamento.	II



Descrição	Tipo
B.II.a.1. Alteração ou aditamento das gravações, relevos ou de outras marcações, incluindo substituição ou aditamento de tintas utilizadas na marcação do produto.	
<input type="checkbox"/> a) Alterações das gravações, dos relevos ou de outras marcações.	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> b) Alterações das ranhuras/marcações de partição destinadas à divisão em doses iguais.	IB
B.II.a.2. Alteração do formato ou das dimensões da forma farmacêutica.	
<input type="checkbox"/> a) Comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários de libertação imediata.	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> b) Formas farmacêuticas gastro resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada, e comprimidos com ranhura para divisão em doses iguais.	IB
B.II.a.3. Alterações da composição (excipientes) do produto acabado	
a) Alterações dos componentes do sistema de coloração ou aromatização	
<input type="checkbox"/> 1. Aditamento, supressão ou substituição. Condições: 1. Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica. 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. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica.	IA
<input type="checkbox"/> 2. Aumento ou redução. Condições: 1. Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica. 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.	IA
b) Outros excipientes	
<input type="checkbox"/> 1. Qualquer ajustamento menor da composição quantitativa do produto acabado no que respeita a excipientes. Condições: 1. Não há alteração das características funcionais da forma farmacêutica. 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. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica. 5. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.	IA
<input type="checkbox"/> 2. Alterações qualitativas ou quantitativas maiores num ou mais excipientes. Condição: Alterações que possam ter repercussões significativas na segurança, qualidade ou eficácia do medicamento (incluindo Alterações sustentadas por um estudo de bioequivalência).	II
<input type="checkbox"/> 3. Substituição de um único excipiente por outro excipiente comparável com as mesmas características funcionais e a um nível semelhante. Condições: 1. Nenhum dos novos componentes inclui a utilização de materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação da segurança vírica. 2. O medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico.	IB
<input type="checkbox"/> 4. Alteração num ou mais excipientes respeitante a um medicamento biológico/imunológico	II
B.II.a.4. Alteração do peso do revestimento das formas de dosagem oral ou do peso do invólucro das cápsulas.	
<input type="checkbox"/> a) Formas farmacêuticas orais sólidas.	IA
<input type="checkbox"/> b) Formas farmacêuticas gastrorresistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada em que o revestimento constitui um fator crítico para o mecanismo de libertação	II
<input type="checkbox"/> B.II.a.5. Alteração da concentração de um medicamento parentérico de dose única para uso total em que a quantidade de ingrediente ativo por dose unitária (ou seja, a dosagem) permanece inalterada.	II
<input type="checkbox"/> B.II.a.6. Supressão do recipiente de solvente/diluyente da apresentação.	IB



Descrição	Tipo
B.II.b. Fabrico	
B.II.b.1. Substituição ou aditamento de um local de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do produto acabado.	
<input type="checkbox"/> a) Local de acondicionamento secundário	IA _{NL}
<input type="checkbox"/> b) Local de acondicionamento primário	IA _{NL}
<input type="checkbox"/> c) Local onde se realizam processos de fabrico, exceto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento secundário de medicamentos biológicos/imunológicos, ou para formas farmacêuticas obtidas através de um processo de fabrico complexo	II
<input type="checkbox"/> d) Local onde se realizam processos de fabrico, exceto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento primário e secundário de medicamentos não esterilizados	IB
<input type="checkbox"/> e) Local onde se realizam processos de fabrico, exceto libertação de lotes, controlo de lotes e acondicionamento secundário de medicamentos esterilizados fabricados (incluindo os que são fabricados assepticamente), excluindo medicamentos biológicos/imunológicos.	IB
<input type="checkbox"/> B.II.b.2. Alteração do importador, dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade do produto acabado, exceto para medicamentos biológicos/imunológicos.	IA _{NL}
<input type="checkbox"/> B.II.b.3. Alteração do importador, dos procedimentos de libertação dos lotes e dos ensaios de controlo da qualidade de um medicamento biológico/imunológico	II
B.II.b.4. Alteração no processo de fabrico do produto acabado, incluindo um produto intermédio utilizado no fabrico do produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Alteração menor do processo de fabrico; Condições: 1. Inexistência de alterações do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas. 2. A alteração diz respeito a uma forma farmacêutica oral sólida de libertação imediata/suspensão oral e o medicamento em questão não é um medicamento biológico/imunológico ou um medicamento à base de plantas; ou a alteração diz respeito aos parâmetros do processo que, no contexto de uma avaliação anterior, foi considerada como não tendo qualquer impacto sobre a qualidade do produto acabado (independentemente do tipo de produto e/ou forma farmacêutica). 3. O princípio de fabrico, incluindo as etapas individuais do processo de fabrico, por exemplo, o tratamento dos produtos intermédios, permanece inalterado, e não existem alterações a nenhum solvente de fabrico utilizado no processo. 4. O processo atualmente 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 novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia.	IA
<input type="checkbox"/> b) Alterações significativas do processo de fabrico que possam ter repercussões significativas na qualidade, segurança e eficácia do medicamento	II
B.II.b.5. Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) do produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Alterações do tamanho do lote até 10 vezes, exceto para medicamentos biológicos e esterilizados;	IA
<input type="checkbox"/> b) Aumento superior a dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado para libertação imediata de formas farmacêuticas orais	IB
<input type="checkbox"/> c) A alteração requer a avaliação da comparabilidade de um medicamento biológico/imunológico ou a alteração do tamanho do lote exige um novo estudo de bioequivalência	II
<input type="checkbox"/> d) A alteração diz respeito a todas as outras formas farmacêuticas obtidas através de um processo de fabrico complexo	II
<input type="checkbox"/> e) A escala de um medicamento biológico/imunológico é aumentada/diminuída sem alteração do processo (por exemplo, duplicação da linha)	IB
B.II.b.5. Alteração dos ensaios ou limites dos controlos em processo aplicados durante o fabrico do produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Restrição dos limites aplicáveis ao processo	IA
<input type="checkbox"/> b) Aditamento de novos ensaios e limites	IA
<input type="checkbox"/> c) Supressão de um ensaio em processo não significativo	IA
<input type="checkbox"/> d) Supressão de um ensaio em processo com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado	II
<input type="checkbox"/> e) Alargamento dos limites dos controlos em processo aprovados com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado	II
<input type="checkbox"/> f) Aditamento ou substituição de um ensaio em processo em resultado de um problema de segurança ou qualidade	IB



Descrição	Tipo
B.II.c. Controlo dos excipientes	
B.II.c.1. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites de um excipiente	
<input type="checkbox"/> a) Adequação das especificações e métodos analíticos do excipiente a compêndio oficial reconhecido pela ARFA ou estreitamento da faixa de especificação do excipiente	IA
<input type="checkbox"/> b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	IA
<input type="checkbox"/> c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	IA
<input type="checkbox"/> d) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados	II
<input type="checkbox"/> e) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado	II
<input type="checkbox"/> f) Aditamento ou substituição (excluindo medicamentos biológicos ou imunológicos) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico, em resultado de um problema de segurança ou qualidade	IB
B.II.c.2. Alteração do procedimento analítico para um excipiente	
<input type="checkbox"/> a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado. Condições: 1. Não houve alterações dos limites de impurezas totais; não foram detetadas impurezas não qualificadas novas. 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. O método analítico não é biológico/imunológico/imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados).	IA
<input type="checkbox"/> b) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um procedimento analítico alternativo. Condições: 1. Já foi autorizado um procedimento analítico alternativo para o parâmetro de especificação e esse procedimento não foi aditado através de uma notificação de tipo IA/IA _{nr} .	IA
<input type="checkbox"/> c) Alteração significativa ou substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou de um método que utilize um reagente biológico	II
<input type="checkbox"/> d) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento)	IB
B.II.c.3. Alteração da origem de um excipiente ou reagente com risco de TSE	
a) De material com risco de TSE para material de origem vegetal ou sintética	
<input type="checkbox"/> 1. Para excipientes ou reagentes não utilizados no fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico ou num medicamento biológico/imunológico	IA
<input type="checkbox"/> 2. Para excipientes ou reagentes utilizados no fabrico de um ingrediente ativo biológico/imunológico ou num medicamento biológico/imunológico	IB
<input type="checkbox"/> b) Alteração ou introdução de um material com risco de TSE ou substituição de um material com risco de TSE por um material com risco de TSE diferente que não esteja abrangido por um certificado de conformidade para efeitos de TSE	II

Descrição	Tipo
B.II.d. Controlo do produto acabado	
B.II.d.1. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Adequação das especificações do produto acabado a compêndio oficial reconhecida pela ARFA ou estreitamento da faixa de especificação do produto acabado	IA
<input type="checkbox"/> b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	IA
<input type="checkbox"/> c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto tal como o odor e sabor ou um teste de identificação para materiais aromatizantes ou corantes)	IA
<input type="checkbox"/> d) Alteração fora do âmbito dos limites das especificações aprovados	II
<input type="checkbox"/> e) Supressão de um parâmetro de especificação com um eventual efeito significativo na qualidade global do produto acabado	II
<input type="checkbox"/> f) Aditamento ou substituição (excluindo medicamentos biológicos ou imunológicos) de um parâmetro de especificação com o correspondente método analítico, em resultado de um problema de segurança ou qualidade	IB
B.II.d.2. Alteração do procedimento analítico para o produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Alterações menores de um procedimento analítico aprovado, incluindo a adequação dos métodos analíticos do produto acabado a compêndio oficial reconhecido pela ARFA. Condições: 1. Não houve alterações dos limites de impurezas totais; não foram detetadas impurezas não qualificadas novas. 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. O método analítico não é biológico/imunológico/imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico (não inclui métodos microbiológicos normalizados).	IA
<input type="checkbox"/> b) Supressão de um procedimento analítico, se já tiver sido autorizado um método alternativo	IA
<input type="checkbox"/> c) Alteração significativa ou substituição de um método analítico biológico/imunológico/imunoquímico ou de um método que utilize um reagente biológico ou substituição de uma preparação de referência biológica não abrangida por um protocolo aprovado	II
<input type="checkbox"/> d) Outras alterações a um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento)	IB



Descrição	Tipo
B.II.e. Sistema de fecho dos recipientes	
B.II.e.1. Alteração do acondicionamento primário do produto acabado	
a) Composição qualitativa e quantitativa	
<input type="checkbox"/> 1. Formas farmacêuticas sólidas	IA
<input type="checkbox"/> 2. Formas farmacêuticas semissólidas e líquidas não esterilizadas	IB
<input type="checkbox"/> 3. Medicamentos esterilizados e medicamentos biológicos/imunológicos	II
<input type="checkbox"/> 4. A alteração diz respeito a uma embalagem menos protetora com alterações conexas a nível das condições de armazenamento e/ou redução do prazo de validade.	II
<input type="checkbox"/> b) Alteração do tipo de recipiente ou aditamento de um novo recipiente	
1. Formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas não esterilizadas	IB
<input type="checkbox"/> 2. Medicamentos esterilizados e medicamentos biológicos/imunológicos	II
<input type="checkbox"/> 3. Supressão de um recipiente de acondicionamento primário que não leve a uma supressão total de uma dosagem ou forma farmacêutica.	IA
B.II.e.2. Alteração dos parâmetros das especificações e/ou limites do acondicionamento primário do produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Limites de especificação mais restritos	IA
<input type="checkbox"/> b) Aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	IA
<input type="checkbox"/> c) Supressão de um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto)	IA
<input type="checkbox"/> d) Aditamento ou substituição de um parâmetro de especificação em resultado de um problema de segurança ou qualidade	IB
<input type="checkbox"/> B.II.e.3. Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário do produto acabado	IA
B.II.e.4. Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho (acondicionamento primário)	
<input type="checkbox"/> a) Medicamentos não esterilizados	IA
<input type="checkbox"/> 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
<input type="checkbox"/> c) Medicamentos esterilizados	IB
B.II.e.5. Alteração do tamanho da embalagem do produto acabado	
a) Alteração do número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) de uma embalagem	
<input type="checkbox"/> 1. A alteração insere-se no âmbito dos tamanhos atualmente aprovados para as embalagens	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> 2. A alteração não se insere no âmbito dos tamanhos atualmente aprovados para as embalagens	IB
<input type="checkbox"/> b) Supressão de tamanhos de embalagens	IA
<input type="checkbox"/> c) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de medicamentos parentéricos multidoses esterilizados (ou de dose única para uso parcial) incluindo medicamentos biológicos/imunológicos.	II
<input type="checkbox"/> d) Alteração do peso de enchimento/volume de enchimento de medicamentos multidoses não parentéricos (ou de dose única para uso parcial)	IB
<input type="checkbox"/> 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 do tipo «flip-off», anéis de código cromático gravados em ampolas, utilização de um plástico diferente no protetor das agulhas)	
<input type="checkbox"/> a) Alteração com repercussões na informação sobre o medicamento	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> b) Alteração sem repercussões na informação sobre o medicamento	IA
<input type="checkbox"/> B.II.e.7. Alteração do fornecedor de componentes ou dispositivos de acondicionamento (se mencionados no processo), exceto alteração dos fornecedores de dispositivos espaçadores para inaladores de dose fixa.	IA



Descrição	Tipo
B.II.f.1. Alteração do prazo de validade ou das condições de armazenamento do produto acabado	
<input type="checkbox"/> a) Redução do prazo de validade do produto acabado Condição: A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> b) Extensão do prazo de validade do produto acabado	
<input type="checkbox"/> 1. Extensão do prazo de validade com base na extrapolação de dados de estabilidade que não estejam em conformidade com as orientações da ICH, da EMA ou dos demais países reconhecidos pela ARFA	II
<input type="checkbox"/> 2. Outras extensões do prazo de validade do produto acabado	IB
<input type="checkbox"/> c) Alteração das condições de armazenamento de medicamentos biológicos/imunológicos, quando os estudos de estabilidade não tenham sido realizados em conformidade com um protocolo de estabilidade aprovado	II
<input type="checkbox"/> d) Alteração das condições de armazenamento do produto acabado ou do produto diluído/reconstituído	IB
<input type="checkbox"/> e) Alteração de um protocolo de estabilidade aprovado Condições: 1. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. 2. A alteração não diz respeito a um alargamento dos critérios de aceitação dos parâmetros testados, a uma supressão de parâmetros que indiquem estabilidade ou a uma redução da frequência dos ensaios.	IA

Descrição	Tipo
B.III CERTIFICADO DE CONFORMIDADE/TSE/MONOGRÁFIAS	
B.III.1. Apresentação, atualização ou supressão de um certificado (ou outro comprovativo) de conformidade a um compêndio oficial reconhecido pela ARFA.	
<input type="checkbox"/> a) Certificado (ou outro comprovativo) de conformidade a um compêndio oficial para uma monografia de um compêndio oficial pertinente. Condição: Não se trata de um certificado novo para um ingrediente ativo não esterilizado destinado a ser utilizado num medicamento esterilizado, em que a água é utilizada nas últimas etapas da síntese e a matéria não é declarada isenta de endotoxinas.	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> b) Certificado (ou comprovativo) de conformidade para efeitos de TSE a um compêndio oficial reconhecido para um ingrediente ativo/matéria-prima/reagente/produto intermédio ou excipiente. Condição: Não se trata de um certificado novo/atualizado de um novo fabricante já aprovado utilizando materiais de origem humana ou animal para os quais seja necessária uma avaliação do risco relativamente à contaminação potencial com agentes adventícios.	IA _{NI}

Descrição	Tipo
<input type="checkbox"/> C.1 Alterações no resumo das características do medicamento, na rotulagem ou no folheto informativo destinadas a aplicar o resultado de procedimentos aprovados num país reconhecido pela ARFA	IB
C.2. Alteração ou alterações no resumo das características do medicamento, na rotulagem ou no folheto informativo de um medicamento genérico na sequência da avaliação da mesma alteração para o medicamento de referência	
<input type="checkbox"/> C.3. Alterações no resumo das características do medicamento, na rotulagem ou no folheto informativo, devido a novos dados de qualidade, pré-clínicos, clínicos ou de farmacovigilância	II
<input type="checkbox"/> C.4. Alterações das indicações terapêuticas	II
<input type="checkbox"/> C.5. Supressão de dosagem ou forma farmacêutica	IB
<input type="checkbox"/> C.6 Alterações de farmacovigilância que não afetam o resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo	IA _{NI}
<input type="checkbox"/> D. Alterações previstas no anexo III	III
E. Outras alterações não especificamente abrangidas em qualquer outra parte do presente	II



4.2. Medicamento autorizado por reconhecimento da AIM concedida por outro Estado

(Descreve a(s) alteração(ões) pretendida(s) de acordo com a Deliberação nº 09/2014, número 9. Pedido de Alterações aos termos da AIM.)

5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Outro(s) pedido(s) (Por favor especifique outro(s) pedido(s) de alteração a decorrer ou submetido(s) em paralelo, ou pedido de renovação)

Objetivo (Por favor, especifique de modo conciso o objetivo do (s) pedido(s) de alteração)

Fundamentação e justificação para pedido(s) de alteração consequente(s) (se aplicável) (Por favor, fundamente de modo conciso o(s) pedido(s) de alteração aos termos da AIM, e justifique o(s) pedido(s) de alteração consequente(s))

Eu, abaixo assinado, solicito o pedido de alteração aos termos da AIM de acordo com o acima proposto. Declaro que:

- Não há outras modificações para além das identificadas neste pedido (exceto as incluídas em pedidos de alteração paralelos e que estão especificadas em “Outros pedidos”);
- Foram pagas as taxas de acordo com a legislação nacional.

 Assinatura (Nome completo do representante)

Anexo:

Carta de autorização para contato em representação do Titular, se aplicável.

