REGULAMENTO (CE) Nº 541/95 DA COMISSÃO

de 10 de Março de 1995

relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos concedidas pelas autoridades competentes dos Estados-membros

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas (1), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE (2), e, nomeadamente, o seu artigo 15º,

Tendo em conta a Directiva 81/851/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos medicamentos veterinários (3), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/40/CEE (4), e, nomeadamente, o seu artigo 23º,

Considerando que devem ser adoptadas medidas adequadas com vista à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que tenham beneficiado dos procedimentos de reconhecimento mútuo previstos nos artigos 7º e 7ºA da Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas (5), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE, no nº 4 do artigo 9º da Directiva 75/319/CEE, bem como de medicamentos em que tenha havido recurso aos procedimentos previstos nos artigos 13º e 14º da Directiva 75/319/CEE ou nos artigos 21º e 22º da Directiva 81/851/CEE;

Considerando que estas medidas se devem aplicar igualmente à análise de pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado que se considere serem abrangidos pelo domínio de aplicação da Directiva 87/22/CEE do Conselho, de 22 de Dezembro de 1986, relativa à aproximação das medidas nacionais respeitantes à colocação no mercado dos medicamentos de alta tecnologia, nomeadamente os resultantes da biotecnologia (6);

Considerando que se adequa introduzir um sistema de notificação ou procedimentos administrativos relativos a alterações menores, para o que importa definir de modo preciso alterações menores;

Considerando, além disso, que é necessário discriminar, de entre as alterações que não possam ser classificadas como menores, aquelas que alternem de tal modo a autorização de introdução no mercado, designadamente no que respeita à qualidade, segurança ou eficácia dos medicamentos, que seja necessário um novo pedido de autorização de introdução no mercado;

Considerando que o disposto no presente regulamento está em conformidade com o parecer do Comité permanente dos medicamentos para uso humano e do Comité permanente dos medicamentos veterinários,

ADOPTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Âmbito de aplicação e definições

Artigo 1º

1. O presente regulamento estabelece o procedimento de análise dos pedidos de alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que se considera estarem abrangidos pelo domínio de aplicação da Directiva 87/22/CEE, de medicamentos que beneficiaram dos procedimentos de reconhecimento mútuo previstos nos artigos 7º e 7ºA da Directiva 65/65/CEE, no nº 4 do artigo 9º da Directiva 75/319/CEE ou nos artigos 8º e 8ºA e no nº 4 do artigo 17º da Directiva 81/851/CEE, bem como de medicamentos em que se recorreu aos procedimentos previstos nos artigos 13º e 14º da Directiva 75/319/CEE ou nos artigos 21º e 22º da Directiva 81/851/CEE.

2. O presente regulamento não obsta a que os detentores de autorizações de introdução no mercado adoptem medidas urgentes de segurança, em caso de risco para a saúde pública ou animal. Os detentores devem informar de imediato as autoridades nacionais competentes. Caso estas não levantem quaisquer objecções no prazo de 24 horas, podem ser aplicadas as referidas medidas urgentes de segurança, devendo o pedido para a alteração em questão ser submetido de imediato às autoridades nacionais competentes, com vista à aplicação do disposto nos artigos 6º e 7º do presente regulamento.

Artigo 2º

Para efeitos do disposto no presente regulamento, aplicam-se as definições que se seguem:

1. « Alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado »:

   — no que respeita aos *medicamentos de uso humano,* a alteração do conteúdo dos documentos referidos nos artigos 4º e 4ºA da Directiva 65/65/CEE, no

(1) JO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.
(2) JO nº L 214 de 24. 8. 1993, p. 22.
(3) JO nº L 317 de 6. 11. 1981, p. 1.
(4) JO nº L 214 de 24. 8. 1993, p. 31.
(5) JO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.
(6) JO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 38.

anexo da Directiva 75/318/CEE e no artigo 2º da Directiva 75/319/CEE, com a redacção que tinham aquando da adopção da decisão relativa à autorização de introdução ou após a aprovação de quaisquer alterações prévias,

— no que respeita aos *medicamentos veterinários,* a alteração do conteúdo dos documentos referidos nos artigos 5º, 5ºA e 7º da Directiva 85/851/CEE, com a redacção que tinham aquando da adopção da decisão relativa à autorização de introdução no mercado, após a aprovação de quaisquer alterações prévias, excepto se for necessário apresentar um novo pedido de autorização de introdução no mercado, ao abrigo do anexo II do presente regulamento.

2. « Estado-membro de referência » aquele que, no que respeita a um dado medicamento, elaborou o relatório de avaliação que serviu de base para os procedimentos comunitários previstos no artigo 1º do presente regulamento, ou, alternativamente, o Estado-membro escolhido pelo detentor da autorização com vista à aplicação do presente regulamento.

3. « Media urgente de segurança » uma mudança transitória da informação sobre o medicamento, efectuada pelo detentor da autorização de introdução no mercado, que restrinja a(s) indicação(ões) e/ou a dose e/ou a espécie animal a que o medicamento se destina, ou que introduza uma contra-indicação e/ou advertência em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento.

Artigo 3º

1. a) Entende-se por « alteração menor » (do tipo I) qualquer alteração descrita no artigo 2º e constante do anexo I do presente regulamento, desde que sejam observadas as respectivas condições previstas no referido anexo;

b) Entende-se por « alteração maior » (do tipo II) qualquer alteração descrita no artigo 2º que não possa ser considerada do tipo I na acepção da alínea anterior.

2. Para efeitos do disposto no presente regulamento, não se considera alteração, na acepção do ponto 1 do artigo 2º, a transferência da autorização de introdução no mercado para um novo titular, excepto nos casos previstos no ponto 3 do anexo I do presente regulamento.

Procedimento de notificação de alterações menores

Artigo 4º

1. a) Para obter uma alteração do tipo I, o titular da autorização de introdução no mercado de medicamentos deve apresentar simultaneamente às autoridades competentes dos Estados-membros em que o medicamento foi autorizado um pedido idêntico; este deve ser acompanhado de documentos comprovativos da observância das condições estabelecidas no anexo I do presente regulamento para a alteração solicitada, bem como todos os documentos alterados em virtude do pedido.

b) Os documentos supracitados devem incluir a lista dos Estados-membros envolvidos no pedido de alteração, bem como identificar o Estado-membro de referência do medicamento em questão.

2. Os Estados-membros interessados devem notificar de imediato ao Estado-membro de referência a recepção do pedido. O Estado-membro de referência deve informar, quer os Estados-membros interessados quer o detentor da autorização de introdução no mercado, sobre a data de início de procedimento.

3. Os pedidos na acepção do nº 1 não podem abranger mais do que uma alteração da autorização de introdução no mercado. Caso deva proceder-se a várias alterações de uma única autorização de introdução, dever-se-á apresentar um pedido na acepção do nº 1 relativamente a cada uma das alterações pretendidas; cada um destes pedidos deve conter uma referência a todos os restantes pedidos.

4. Sem prejuízo do disposto no nº 3, se uma alteração da autorização de introdução no mercado tiver como consequência outras alterações, estas poderão ser incluídas no mesmo requerimento, o qual deverá descrever a relação entre a alteração principal e as alterações consequentes.

5. Para que se possa considerar válido nos termos do nº 1, o pedido deve observar o disposto no presente artigo e ser acompanhado da taxa prevista nas regulamentações nacionais aplicáveis.

Artigo 5º

1. Se, no prazo de 30 dias após o início do procedimento, as autoridades nacionais competentes do Estado-membro de referência não tiverem enviado ao detentor da autorização de introdução no mercado que apresentou o pedido a notificação prevista no nº 2 do presente artigo, o pedido de alteração deve ser considerado deferido por todos os Estados-membros que o tenham recebido.

2. Se alguma das autoridades nacionais competentes envolvidas não aceitar o pedido de alteração, deve enviar a justificação objectiva da não aceitação ao Estado-membro de referência no prazo de 20 dias após a data de início do procedimento. Antes de ter expirado o prazo previsto no nº 1, o Estado-membro de referência deve enviar uma notificação ao detentor da autorização de introdução no mercado que apresentou o pedido:

a) No prazo de 30 dias após a recepção da referida notificação, o detentor da autorização de introdução no mercado pode alterar o pedido uma única vez, por forma a atender devidamente aos fundamentos invo-

cados na notificação. Nesse caso, aplica-se ao pedido alterado o disposto no presente artigo e considerar-se-á que foram alterados da mesma maneira todos os pedidos previstos no artigo 4º;

b) Se o detentor da autorização de introdução não alterar o pedido tal como previsto na alínea a), considerar-se-à que todos os pedidos foram rejeitados. As autoridades nacionais competentes do Estado-membro de referência devem notificar de imediato a rejeição ao detentor da autorização de introdução no mercado, bem como a todas as restantes autoridades nacionais competentes interessadas.

3. No prazo de 10 dias após a conclusão do procedimento referido no nº 2 do presente artigo, bem como caso haja posições divergentes entre as autoridades nacionais competentes dos Estados-membros interessados que conduzam a uma rejeição, o detentor da autorização de introdução no mercado poderá submeter a questão à Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (a seguir denominada « Agência »), a fim de que seja aplicado o último número do artigo 15º da Directiva 75/319/CEE ou o último número do artigo 23º da Directiva 81/851/CEE.

Procedimento de aprovação de alterações maiores

Artigo 6º

1. a) Para obter uma alteração do tipo II, deve apresentar-se simultaneamente um pedido idêntico às autoridades nacionais competentes dos vários Estados-membros em que o medicamento tenha sido autorizado. Este deve ser acompanhado dos dados e respectivos documentos comprovativos relevantes referidos no ponto 1 do artigo 2º do presente regulamento.

O pedido deve igualmente ser acompanhado por:

— dados confirmativos no que respeita à alteração solicitada,

— todos os documentos alterados no âmbito do pedido,

— uma adenda ou uma actualização dos relatórios de peritos existentes, que atendam à alteração solicitada.

b) Os documentos supracitados devem incluir a lista dos Estados-membros envolvidos no pedido de alteração, bem como identificar o Estado-membro de referência do medicamento em questão.

2. Os Estados-membros interessados devem notificar de imediato ao Estado-membro de referência a recepção do pedido. O Estado-membro de referência deve informar que os Estados-membros interessados quer o detentor da autorização de introdução no mercado sobre a data de início do procedimento.

3. Os pedidos formulados nos termos do nº 1 não podem abranger mais do que uma alteração da autorização de introdução no mercado. Cada requerimento apresentado nos termos do nº 1 deve dizer respeito a apenas uma alteração, devendo, em caso de serem requeridas simultaneamente várias alterações, cada pedido referir os outros requerimentos.

4. Sem prejuízo do disposto no nº 3, se uma alteração da autorização de introdução no mercado tiver como consequência outras alterações, estas poderão ser incluídas no mesmo requerimento, o qual deverá descrever a relação entre a alteração principal e as alterações consequentes.

5. Para que se possa considerar válido nos termos do nº 1, o pedido deve observar o disposto no presente artigo e ser acompanhado da respectiva taxa nas regulamentações nacionais aplicáveis.

Artigo 7º

1. No prazo de 60 dias após a data de início do procedimento, as autoridades nacionais competentes do Estado-membro de referência devem elaborar um relatório de avaliação e um projecto de decisão, os quais devem ser enviados às restantes autoridades nacionais competentes interessadas.

2. Dentro desse período, as autoridades competentes do Estado-membro de referência podem enviar ao detentor da autorização de introdução no mercado um único pedido de informações suplementares em relação às já prestadas ao abrigo do artigo 6º. Nesse caso, o período será prorrogado por 60 dias. Este período pode ser alargado por um período determinado pela respectiva autoridade competente, por sua própria iniciativa ou a pedido do detentor da autorização de introdução no mercado.

3. No prazo de 30 dias após a recepção do projecto de decisão e do relatório de avaliação, as restantes autoridades nacionais competentes interessadas deverão aceitar este projecto de decisão e informar as autoridades nacionais competentes do Estado-membro de referência a este propósito.

4. Cada uma das autoridades nacionais competentes interessadas no pedido de alteração deve adoptar uma decisão em conformidade com o projecto de decisão previsto no número anterior, a qual entra em vigor no nonagésimo dia após a recepção de tal pedido. As decisões nacionais entram em vigor no dia acordado após conversações entre as autoridades nacionais competentes do Estado-membro de referência e o detentor da autorização de introdução no mercado, após consulta com as outras autoridades nacionais competentes envolvidas.

5. Se dentro do prazo previsto no nº 3 uma ou mais das autoridades competentes não puderem proceder ao reconhecimento mútuo do projecto de decisão das autoridades competentes do Estado-membro de referência, haverá que recorrer ao disposto no último número do artigo 15º da Directiva 75/319/CEE ou no último número do artigo 23º da Directiva 81/851/CEE.

Artigo 8º

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

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

Feito em Bruxelas, em 10 de Março de 1995.

Pela Comissão

Martin BANGEMANN

Membro da Comissão

ANEXO I

ALTERAÇÕES MENORES (DO TIPO I) DE AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, REFERIDAS NO Nº 1 DO ARTIGO 3º

Generalidades

A. Por derrogação, no que respeita aos medicamentos abrangidos pelas Directivas 89/342/CEE (1), 89/381/CEE (2) ou 90/677/CEE (3) do Conselho, ou pela lista A da Directiva 87/22/CEE, aplica-se às alterações menores nºs 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 e 30 adiante indicadas o procedimento previsto nos artigos 6º e 7º do presente regulamento.

B. Se uma alteração requerer a actualização da informação relativa ao medicamento (resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo), esta considera-se parte integrante da alteração e o prazo para a implementação da referida actualização deverá ser aceite pelas autoridades competentes aquando da aprovação da alteração.

1. *Alteração dos termos da autorização de fabrico*

   Condições a observar : deve ser apresentada à Agência a nova autorização de fabrico aprovada pelas autoridades competentes.

2. *Alteração de denominação do medicamento (quer da denominação de fantasia, quer da denominação comum)*

   Condições a observar : deve evitar-se a confusão com as denominações de outros medicamentos já existentes ; se se tratar de uma denominação comum, a alteração deverá efectuar-se respeitando a ordem de preferência que se segue : denominação comum internacional, denominação na farmacopeia ou denominação comum.

3. *Alteração do nome e/ou morada do detentor da autorização de introdução no mercado (ver artigo 4º, alínea a), da Directiva 65/65/CEE ou artigo 5º, alínea a), da Directiva 81/851/CEE)*

   Condições a observar : o detentor da autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade.

4. *Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável (excluindo os adjuvantes das vacinas e os excipientes de origem biológica)*

   Condições a observar : mesmas características funcionais e perfil de dissolução inalterado no que respeita às formas sólidas.

5. *Supressão de um corante ou substituição de um corante por outro*

6. *Adição, supressão ou substituição de um aromatizante*

   Condições a observar : o aromatizante proposto deve estar em conformidade com a Directiva 88/388/CEE do Conselho (4).

7. *Alteração da composição quantitativa do revestimento dos comprimidos ou do envólucro das cápsulas*

   Condições a observar : perfil de dissolução inalterado.

8. *Alteração na composição qualitativa do material de acondicionamento primário*

   Condições a observar : o material de acondicionamento proposto deve ser pelo menos equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes e a alteração não diz respeito a produtos estéreis.

9. *Supressão de uma indicação*

   Condições a observar : os dados em termos de farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade não põem em causa a segurança da utilização do medicamento. Deverá ser apresentada uma justificação.

10. *Supressão de uma via de administração*

    Condições a observar : os dados em termos de farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade não põem em causa a segurança da utilização do medicamento. Deverá apresentar-se uma justificação.

(1) JO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 14.
(2) JO nº L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.
(3) JO nº L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.
(4) JO nº L 184 de 15. 7. 1988, p. 61.

11. *Mudança do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s)*

Condições a observar : as especificações, a via de síntese e os procedimentos de controlo da qualidade são os já aprovados ou é apresentado um certificado de adequação da farmacopeia europeia no respeitante à substância activa.

12. *Alteração menor do processo de fabrico da substância activa*

Condições a observar : as especificações não são modificadas no sentido negativo ; as propriedades físico-químicas não são alteradas e não há novas impurezas nem alteração do nível de impurezas que exijam novos estudos de segurança.

13. *Alteração da dimensão dos lotes da substância activa*

Condições a observar : os dados de cada lote devem demonstrar que a alteração não afecta a consistência da produção nem as propriedades físicas.

14. *Alteração das especificações da substância activa*

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

15. *Alterações no fabrico do medicamento*

Condições a observar : as especificações do medicamento não são modificadas no sentido negativo ; o novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia.

16. *Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado*

Condições a observar : a alteração não afecta a consistência da produção.

17. *Alteração da especificação do medicamento*

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

18. *Alterações na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia e não foram descritos no dossier original*

Condições a observar : as especificações não são modificadas no sentido negativo ; não há novas impurezas nem alteração do nível de impurezas que exijam novos estudos de segurança ; as propriedades físico-químicas não são alteradas.

19. *Alteração na especificação dos excipientes do medicamento (excluindo os adjuvantes de vacinas)*

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

20. *Alargamento do prazo de validade previsto aquando da autorização*

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

21. *Alteração do prazo de validade após a abertura inicial*

Condições a observar : os estudos devem comprovar que as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade acordado continuam a ser observadas.

22. *Alteração do prazo de validade após a reconstituição*

Condições a observar : os estudos devem comprovar que o produto reconstituído deve continuar a observar as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade acordado.

23. *Alteração das condições de armazenamento*

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

24. *Alteração do procedimento de ensaio da substância activa*

Condições a observar : os resultados do método de validação comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.

25. *Alteração dos procedimentos de ensaio do medicamento*

Condições a observar : as especificações do medicamento não são modificadas no sentido negativo : os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é pelo menos equivalente ao anterior.

26. *Alterações destinada a cumprir o disposto nos suplementos às farmacopeias* (1)

Condições a observar : alterações exclusivamente destinadas a implementar as novas disposições do suplemento.

27. *Alteração dos procedimentos analíticos de excipientes não referidos em farmacopeias*

Condições a observar : os resultados da validação do método comprovam que o novo processo de ensaio é pelo menos equivalente ao anterior.

28. *Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário*

Condições a observar : os resultados da validação do método comprovam que o novo processo de ensaio é pelo menos equivalente ao anterior.

29. *Alteração do procedimento analítico do dispositivo de administração*

Condições a observar : os resultados dos métodos de validação comprovam que o novo processo de ensaio é pelo menos equivalente ao anterior.

30. *Alteração da dimensão da embalagem de um medicamento de uso veterinário*

Condições a observar : as especificações do medicamento não são afectadas ; a nova dimensão é compatível com a posologia e a duração de utilização aprovadas no resumo das características do medicamento ; a alteração não se refere a preparações parentéricas.

31. *Alteração da forma do recipiente*

Condições a observar : inexistência de alterações da qualidade e da estabilidade do medicamento no recipiente, bem como de interacções recipiente-produto.

32. *Alteração da gravação, do relevo ou de outras marcações (excepto as ranhuras) de comprimidos ou de cápsulas*

Condições a observar : as novas marcações não devem criar confusões com outros comprimidos ou cápsulas.

33. *Alteração das dimensões dos comprimidos, cápsulas, supositórios ou pessários sem alteração da sua composição quantitativa nem do seu peso médio.*

Condições a observar : perfil de dissolução inalterado.

---

(1) Se o *dossier* se referir à versão « actual » da farmacopeia, não há que proceder à notificação, desde que a alteração seja efectuada no prazo de seis meses após a adopção da monografia.

ANEXO II

Alterações de autorizações de introdução no mercado que conduzam a um novo pedido, de acordo com o disposto no artigo 2º

Algumas alterações das autorizações de introdução no mercado modificam de modo substancial os termos destas autorizações e não podem, portanto, ser consideradas alterações na acepção do artigo 15º da Directiva 75/319/CEE ou do artigo 23º da Directiva 81/851/CEE. No que respeita às alterações que se seguem, dever-se-á apresentar um novo pedido de autorização de introdução no mercado. O presente anexo não prejudica o disposto no artigo 4º da Directiva 65/65/CEE nem no artigo 5º da Directiva 81/851/CEE. Ao avaliar o pedido de uma nova autorização de introdução no mercado, as autoridades competentes ponderão, igualmente, a retirada do antigo medicamento, em conformidade com a legislação comunitária.

Alterações que carecem de um novo pedido

1. *Alterações da(s) substância(s) activa(s)*

   i) Introdução de uma ou mais substâncias activas, incluindo componentes antigénicos de vacinas;

   ii) Supressão de uma ou mais substâncias activas, incluindo componentes antigénicos de vacinas;

   iii) Alteração quantitativa das substâncias activas;

   iv) Substituição da ou das substâncias activas por um sal ou éster diferente (complexo/derivado) (com a mesma parte activa terapêutica);

   v) Substituição por um outro isómero ou por uma mistura de isómeros diferentes, ou de uma mistura por um único isómero (por exemplo, de uma mistura racémica por um único enantiómero);

   vi) Substituição de uma substância biológica ou de um produto biotecnológico por outro com estrutura molecular diferente; alteração do vector utilizado para produzir o antigénio/material de origem, incluindo um banco de células de referência de origem diferente;

   vii) Novo ligando ou mecanismo de acoplamento de produtos radiofarmacêuticos.

2. *Alterações das indicações terapêuticas* (1)

   i) Nova indicação para uma área terapêutica diferente, nos domínios do tratamento, do diagnóstico ou de profilaxia;

   ii) Alteração da indicação para uma área terapêutica diferente, nos domínios do tratamento, do diagnóstico ou da profilaxia.

3. *Alteração da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração* (2)

   i) Alteração da biodisponibilidade;

   ii) Alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação;

   iii) Introdução de uma nova dosagem;

   iv) Alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica;

   v) Introdução de uma nova via de administração.

4. *Outras alterações específicas dos medicamentos de uso veterinário destinados a animais produtores de alimentos*

   i) Adição ou alteração das espécies a que se destinam;

   ii) Encurtamento do intervalo de segurança.

---

(1) A área terapêutica é definida como sendo o terceiro nível do *Anatomical Therapeutic Chemical (A.T.C/A.T.C. Vet) Code.*
(2) No que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, endovenosa, intramuscular, subcutânea e outras. No que respeita à administração a aves de capoeira, as vias respiratória, oral e ocular (nebulização) utilizadas na vacinação são consideradas as vias de administração equivalentes.