REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2021/17 DA COMISSÃO

de 8 de janeiro de 2021

que estabelece uma lista de alterações que não exigem avaliação em conformidade com o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE ([1]), nomeadamente o artigo 60.º, n.º 1,

Considerando o seguinte:

(1) Nos termos do Regulamento (UE) 2019/6, a Comissão deve estabelecer uma lista de modificações dos termos das autorizações de introdução no mercado, denominadas «alterações», que não exigem avaliação para serem aplicadas. Nesse sentido, a Comissão deve ter em conta os critérios enumerados no artigo 60.º, n.º 2, do referido regulamento.

(2) A Agência Europeia de Medicamentos, criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, prestou aconselhamento à Comissão em 30 de agosto de 2019 sobre uma lista de alterações que não exigem avaliação, com base no atual quadro, e que classifica a maioria das alterações menores como não tendo qualquer impacto na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento veterinário. A Comissão teve em conta esse aconselhamento, os critérios enumerados no artigo 60.º, n.º 2, bem como todas as condições necessárias e a maior parte dos requisitos em vigor em matéria de documentação, a fim de garantir que as alterações que não exigem avaliação não apresentam um risco para a saúde pública, a saúde animal ou o ambiente.

(3) Para que certas alterações sejam classificadas como não exigindo avaliação, é necessário cumprir diferentes requisitos. Por conseguinte, é necessário enumerar esses requisitos, incluindo as condições e a documentação a fornecer pelo titular da autorização de introdução no mercado, a fim de manter atualizado o dossiê relativo ao medicamento. O cumprimento dos requisitos constituirá uma base para a rejeição ou aprovação da alteração.

(4) No que se refere às alterações registadas na base de dados de medicamentos da União pelo titular da autorização de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro ou a Comissão, consoante o caso, deve registar as informações indicando se as mesmas são tacitamente aprovadas ou rejeitadas no prazo administrativo aplicável.

(5) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

As alterações enumeradas no anexo que satisfaçam os requisitos que lhes são aplicáveis não exigem avaliação.

([1]) JO L 4 de 7.1.2019, p. 43.

Artigo 2.º

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

A presente decisão é aplicável a partir de 28 de janeiro de 2022.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 8 de janeiro de 2021.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO

Alterações que não exigem avaliação

	Alteração	**Requisitos** Os requisitos indicados na linha da secção principal são válidos para cada subsecção da referida secção. Qualquer requisito adicional especificado na subsecção deve ser lido em conjunto com os requisitos indicados na secção principal.	
Número		Condições	Documentos a fornecer
A	**Alterações administrativas**		
1	Alteração do nome ou endereço ou dos contactos:		
a)	— do titular da autorização de introdução no mercado	O titular da autorização de introdução no mercado continua a ser a mesma entidade jurídica.	
b)	— de um fabricante ou fornecedor da substância ativa, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizado no fabrico da substância ativa ou de um local de controlo da qualidade (se for especificado no dossiê) nos casos em que não conste do dossiê aprovado um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia.	O local de fabrico ou de controlo da qualidade e todas as operações de fabrico permanecem inalterados. O fabricante ou o fornecedor já devem estar incorporados nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	
c)	— do titular do dossiê principal de uma substância ativa (DPSA)	O local de fabrico e todas as operações de fabrico permanecem inalterados. O titular do DPSA já deve estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	«Carta de acesso» atualizada do dossiê principal da substância ativa.
d)	— de um fabricante de um excipiente (se for especificado no dossiê)	O local de fabrico e todas as operações de fabrico permanecem inalterados. O fabricante já deve estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	
e)	— de um fabricante ou importador do produto acabado (incluindo os locais de libertação dos lotes ou de controlo da qualidade)	O local de fabrico e todas as operações de fabrico permanecem inalterados. O fabricante ou o importador já devem estar incorporados nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	

2	Alteração do nome (de fantasia) do medicamento veterinário	A revisão de aceitabilidade da nova denominação pela Agência ou pela autoridade nacional competente, conforme aplicável, deve estar concluída e ser positiva.	
3	Alteração do nome da substância ativa ou de um excipiente	A substância permanece inalterada. Para medicamentos veterinários destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, a entrada do Regulamento (CE) n.º 470/2009 relativa a esta substância deve ser alterada antes da aplicação desta alteração.	
4	Alteração do código ATC Vet	A alteração só deve ser introduzida na sequência da alteração do índice do código ATC Vet.	
B	**Alterações da parte do dossiê relativa à qualidade**		
1	Alteração do nome ou endereço ou dos contactos de um fornecedor de um componente de acondicionamento ou de um dispositivo do produto acabado (se mencionados no dossiê)	O fornecedor já deve estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. O local de fabrico permanece inalterado.	
2	Alteração da nomenclatura [1] do material para o acondicionamento primário do produto acabado	A alteração só deve ser introduzida na sequência da alteração do nome do recipiente na base de dados de termos normalizados, no sítio Web da Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (DEQM).	
3	Supressão de:		Retificação das secções pertinentes do dossiê.
a)	— um local de fabrico de substâncias ativas, de produtos intermédios ou acabados, local de acondicionamento, fabricante responsável pela libertação dos lotes, local de realização do controlo dos lotes, ou fornecedor de uma matéria-prima para uma substância ativa, de reagentes ou excipientes (se for mencionado no dossiê)	A supressão não é devida a deficiências críticas do processo de fabrico. Continua a existir pelo menos um local ou fabricante, como autorizado previamente, que executa as mesmas funções dos locais ou fabricantes visados pela supressão. Continua a existir pelo menos um local ou fabricante responsável pela libertação dos lotes na União Europeia ou no Espaço Económico Europeu.	
b)	— um processo de fabrico da substância ativa ou do produto acabado, incluindo um produto intermédio utilizado no fabrico do produto acabado, se já houver uma alternativa aprovada	O produto acabado, a substância ativa, os produtos intermédios ou as matérias-primas em processo utilizados no fabrico do produto acabado devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas. A supressão não é devida a deficiências críticas do processo de fabrico.	

c)	— um ensaio em processo não significativo durante o fabrico da substância ativa (por exemplo, supressão de um ensaio em processo obsoleto)	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve dizer respeito a um ensaio crítico em processo e não deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa, da matéria-prima, do produto intermédio ou do reagente utilizados no processo de fabrico da substância ativa.	Quadro comparativo dos ensaios em processo anteriores e novos.
d)	— um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto) de — uma substância ativa; — uma matéria-prima; — um produto intermédio ou reagente utilizado no processo de fabrico da substância ativa	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve dizer respeito a um parâmetro de especificação crítico nem deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa, da matéria-prima, do produto intermédio ou do reagente utilizados no processo de fabrico da substância ativa.	Quadro comparativo das especificações anteriores e novas.
e)	— um procedimento de ensaio — relativo à substância ativa ou a uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio de uma substância ativa; — relativo ao acondicionamento primário da substância ativa; — relativo a um excipiente ou ao produto acabado; — relativo ao acondicionamento primário do produto acabado	A autoridade nacional competente ou a Agência já deverá ter autorizado um procedimento de ensaio alternativo, e este procedimento de ensaio não foi aditado através de um processo de alteração em conformidade com o artigo 61.º do Regulamento (UE) 2019/6.	
f)	— um dos recipientes para granel ou recipientes finais autorizados (incluindo as embalagens de substâncias ativas) ou um acondicionamento primário do produto acabado que não implique a uma supressão total de uma dosagem ou forma farmacêutica	Se for aplicável, as restantes apresentações do medicamento devem ser adequadas às instruções de dosagem e à duração do tratamento definidas no resumo das características do medicamento.	
g)	— um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto) nos parâmetros ou limites das especificações do acondicionamento primário da substância ativa ou do produto acabado	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico do material de acondicionamento primário e o armazenamento da substância ativa ou do produto acabado. A alteração não deve dizer respeito a um parâmetro crítico nem ter potencial para afetar a identidade ou a qualidade do acondicionamento primário.	Quadro comparativo das especificações anteriores e novas.

h)	— um protocolo de gestão de alterações aprovado relacionado com a substância ativa ou o produto acabado	A alteração não deve resultar de um evento inesperado ou de um resultado fora do âmbito das especificação durante a aplicação das alterações descritas no protocolo.	
i)	— um componente ou componentes do sistema de coloração ou aromatização	A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a dosagem, a qualidade, a pureza, a potência, a segurança ou a eficácia do produto acabado.	
j)	— um recipiente de solvente ou diluente incluído na embalagem	A forma farmacêutica permanece inalterada. Devem existir alternativas adequadas para a obtenção do solvente ou diluente necessário para uma utilização segura e eficaz.	
k)	— um ensaio em processo não significativo (por exemplo, supressão de um ensaio obsoleto) durante o fabrico do produto acabado	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve dizer respeito a um parâmetro crítico nem deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas do produto acabado ou da matéria-prima, do produto intermédio ou do reagente utilizados no processo de fabrico do produto acabado.	Quadro comparativo dos ensaios e limites em processo anteriores e novos.
l)	— Dados pormenorizados sobre a frequência dos ensaios pelo fabricante do produto acabado efetuados a um excipiente ou a uma substância ativa ou ao material de embalagem para o acondicionamento primário de uma substância ativa ou do produto acabado, se forem mencionados no dossiê		
m)	— um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto) dos parâmetros ou limites das especificações de um excipiente	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve dizer respeito a um parâmetro crítico nem ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas do excipiente.	Quadro comparativo dos parâmetros ou limites das especificações anteriores e novos.
n)	— um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto, tal como odor e sabor ou um teste de identificação para materiais corantes ou aromatizantes) dos parâmetros ou limites das especificações do produto acabado	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve dizer respeito a um parâmetro crítico nem ter potencial para afetar a identidade, a dosagem, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas do produto acabado.	Quadro comparativo dos parâmetros ou limites das especificações anteriores e novos.

o)	— um dispositivo de medição ou administração	A alteração não deve afetar a administração, a utilização ou a segurança do produto acabado.	
p)	— um parâmetro de especificação não significativo (por exemplo, supressão de um parâmetro obsoleto) de um dispositivo de medição ou administração	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve dizer respeito a um parâmetro crítico nem ter potencial para afetar a identidade ou a qualidade do dispositivo de medição ou administração.	Quadro comparativo das especificações anteriores e novas.
q)	— um procedimento de ensaio de um dispositivo de medição ou administração	A autoridade nacional competente ou a Agência já deverá ter autorizado um procedimento de ensaio alternativo.	
r)	— tamanho ou tamanhos da embalagem do produto acabado	Os tamanhos restantes da embalagem devem ser coerentes com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento.	
s)	— um fornecedor de componentes de acondicionamento ou de dispositivos (se mencionados no dossiê)	A alteração não deve incluir a supressão de componentes de acondicionamento nem de dispositivos.	
t)	— um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia — relativo a uma substância ativa; — relativo a uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa; — relativo a um excipiente	Pelo menos um fabricante para a mesma substância permanece no dossiê.	
u)	— um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia para Encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) — relativo a uma substância ativa; — relativo a uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio de uma substância ativa; — relativo a um excipiente	Pelo menos um fabricante para a mesma substância permanece no dossiê.	
v)	— uma forma farmacêutica ou dosagem [2]	As restantes formas ou dosagens devem permitir a dosagem exata do medicamento e a duração exata do tratamento sem a utilização de múltiplas apresentações (por exemplo, várias pipetas ou comprimidos) ou a utilização de doses divididas não aprovadas (por exemplo, metades de comprimidos que não estejam já autorizadas).	
4	Alterações do processo de produção ou do armazenamento de uma substância ativa, quando não conste do dossiê aprovado de uma substância ativa (incluindo a matéria-prima, o reagente ou o produto intermédio) um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia	Para as matérias-primas e reagentes, as especificações (incluindo controlos em processo e métodos de análise de todos os materiais) devem ser idênticas às já aprovadas. Para os produtos intermédios e substâncias ativas, as especificações (incluindo controlos em processo e métodos de análise de todos os materiais), o método de preparação (incluindo o tamanho do lote) e a via de síntese pormenorizada devem ser idênticos aos já aprovados.	

a)	— alteração do fabricante da substância ativa (incluindo os locais de controlo da qualidade pertinentes)	A alteração não deve ser aplicável a uma substância ativa estéril ou a uma substância biológica ou imunológica. A alteração não deve ser aplicável a uma substância à base de plantas ou a uma preparação à base de plantas de um medicamento à base de plantas. O novo fabricante deve fazer parte do mesmo grupo farmacêutico que o fabricante atualmente aprovado e já estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa, da matéria-prima, do produto intermédio ou do reagente utilizados no processo de fabrico da substância ativa.	Deve ser fornecida a retificação das secções pertinentes do dossiê, conforme adequado, para: — os dados sobre as EET, — os dados relativos ao lote, — declaração da pessoa qualificada e — confirmação da conformidade com as BPF.
b)	— alterações aos métodos de controlo da qualidade da substância ativa: substituição ou aditamento de um local de realização do controlo dos lotes ou ensaios da substância ativa	A alteração não deve ser aplicável a uma substância ativa estéril ou a uma substância biológica ou imunológica. O novo fabricante ou local já deve estar incorporado no sistema informático da União que armazena e fornece dados organizacionais. A transferência de métodos das instalações anteriores para as instalações novas foi concluída com êxito.	
c)	— introdução de um novo local de micronização para o fabricante da substância ativa (incluindo os locais de controlo da qualidade pertinentes)	A alteração não deve ser aplicável a uma substância ativa estéril ou a uma substância biológica ou imunológica. O novo fabricante ou local já deve estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. A alteração não deve provocar alterações adversas das propriedades físico-químicas. A especificação da dimensão das partículas da substância ativa e o correspondente método analítico permanecem inalterados.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para a declaração da pessoa qualificada e os dados comparativos relativos aos lotes das instalações anteriores para as instalações novas, conforme adequado.
d)	— novo local de armazenagem do banco principal de células ou bancos de células de trabalho para o fabricante de uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa ou da própria substância ativa	As condições de conservação, o prazo de validade e as especificações não sofrem alteração. O novo fabricante ou local já deve estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	

5	Redução do período de reensaio ou período de armazenamento, quando não conste do dossiê aprovado um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia que abranja o período de reensaio	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo as especificações e a confirmação da estabilidade, conforme adequado.
6	Alteração para condições mais restritivas de armazenamento:	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo as especificações e a confirmação da estabilidade, conforme adequado.
a)	— do padrão de referência (se mencionado no dossiê)		
b)	— da substância ativa		
7	Alteração de um protocolo de estabilidade aprovado de uma substância ativa (incluindo matéria-prima, reagente ou produto intermédio)	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a dosagem, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo os resultados de estudos de estabilidade apropriados em tempo real.
8	Aplicação de alterações previstas num protocolo de gestão de alterações aprovado para a substância ativa	A alteração deve estar em conformidade com o protocolo de gestão de alterações aprovado e os resultados dos estudos realizados devem indicar que cumprem os critérios predefinidos de aceitação especificados no protocolo. A aplicação da alteração não deve requerer dados de suporte suplementares ao protocolo de gestão de alterações.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
9	Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) da substância ativa ou do produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa	A alteração não deve ser aplicável a uma substância ativa estéril ou a uma substância biológica ou imunológica. A alteração não deve afetar adversamente a reprodutibilidade do processo. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. As alterações dos métodos de fabrico devem ser apenas as exigidas pelo aumento ou redução de escala, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões diferentes. Os lotes ensaiados devem ter o tamanho de lote proposto.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo dados relativos aos lotes, conforme adequado.
a)	— aumento até dez vezes, em comparação com o tamanho de lote originalmente aprovado	A substância ativa e todos os produtos intermédios, reagentes, catalisadores ou solventes devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas.	

b)	— redução de escala até dez vezes		
c)	— aumento superior a dez vezes em comparação com o tamanho de lote originalmente aprovado	Os produtos intermédios, reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo permanecem inalterados. A substância ativa e todos os produtos intermédios, reagentes, catalisadores ou solventes devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas. A alteração não deve provocar alterações adversas do perfil de impurezas qualitativo e quantitativo, da potência ou das propriedades físico-químicas da substância ativa. A alteração não deve dizer respeito à parte restrita de um DPSA.	
10	Alteração dos ensaios ou limites em processo aplicados durante o fabrico da substância ativa	A alteração não deve resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, como, por exemplo, uma nova impureza não qualificada; alteração nos limites de impurezas totais.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o novo método analítico, a validação e os dados relativos aos lotes, conforme adequado. Quadro comparativo dos ensaios e limites em processo anteriores e novos.
a)	— restrição dos limites em processo	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	
b)	— aditamento de um novo ensaio e novos limites em processo	Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. O método analítico novo não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica, exceto se este método for um método microbiológico normalizado da farmacopeia.	
11	Alteração dos parâmetros ou limites das especificações de uma substância ativa, matéria-prima, produto intermédio ou reagente utilizado no processo de fabrico da substância ativa ou no acondicionamento primário da substância ativa	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico (por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais). A alteração não deve resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações [por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração em conformidade com o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6], salvo se tiver sido objeto de avaliação anterior e acordada no âmbito de uma medida de acompanhamento num processo anterior ao abrigo do Regulamento (UE) 2019/6.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo dos parâmetros e limites das especificações anteriores e novos.

a)	— restrição dos limites das especificações aplicáveis aos medicamentos veterinários sujeitos a libertação dos lotes pelas autoridades de controlo oficiais (OCABR — Official Control Authority Batch Release)	O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores. A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados.	
b)	— restrição dos limites das especificações de uma substância ativa, matéria-prima, produto intermédio ou reagente utilizado no processo de fabrico da substância ativa	O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores. A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados.	
c)	— restrição dos limites das especificações do acondicionamento primário da substância ativa	O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	
d)	— aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	O método analítico novo não deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. O método analítico novo não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica, exceto se este método for um método microbiológico normalizado da farmacopeia. A alteração não deve dizer respeito a uma impureza genotóxica.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o novo método e a validação, e para os dados relativos aos lotes, conforme adequado.
12	Alterações menores:		
a)	— de um procedimento analítico aprovado — relativas a uma substância ativa; — relativas ao produto acabado; — relativas ao acondicionamento primário da substância ativa ou do produto acabado; — de um dispositivo de medição ou administração	O método analítico não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica. Devem ter sido efetuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico atualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior. Não deve haver alterações dos limites de impurezas totais; não devem ser detetadas novas impurezas não qualificadas. O método analítico permanece inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).	Retificação das secções pertinentes do dossiê e dos dados de validação comparativos, conforme adequado.

b)	— de um procedimento analítico aprovado — relativo a uma matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa; — relativo a um excipiente	O método analítico não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica. Deverão ter sido efetuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico atualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior Não deve haver alterações dos limites de impurezas totais; não devem ser detetadas novas impurezas não qualificadas. O método analítico permanece inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).	Retificação das secções pertinentes do dossiê e dos dados comparativos, conforme adequado.
c)	— de um procedimento analítico aprovado para a realização de um ensaio em processo — relativas a uma substância ativa; — relativas ao produto acabado	O método analítico não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico nem um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica. Devem ter sido efetuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico atualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior. Não deve haver alterações dos limites de impurezas totais; não devem ser detetadas novas impurezas não qualificadas. O método analítico permanece inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente).	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
d)	— do processo de fabrico de uma substância ativa	A alteração não deve ser aplicável a uma substância ativa biológica ou imunológica. A alteração não deve ser uma alteração da origem geográfica, do processo de fabrico ou de produção de um medicamento à base de plantas. A alteração deve dizer respeito apenas a uma forma de dosagem oral sólida de libertação imediata ou a uma suspensão oral e não deve provocar alterações adversas do perfil de impurezas qualitativo e quantitativo nem das propriedades físico-químicas.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.

		A substância ativa e todos os produtos intermédios, reagentes, catalisadores ou solventes devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas. A alteração não deve dizer respeito à parte restrita de um DPSA. As etapas de fabrico permanecem inalteradas.	
e)	— na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia (mas que foram descritos no processo) ou de um novo excipiente	Os excipientes e todos os produtos intermédios, reagentes, catalisadores, solventes ou controlos em processo devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas (por exemplo, perfil de impurezas qualitativo e quantitativo). Os adjuvantes e os conservantes são excluídos do âmbito de aplicação desta entrada. As vias de síntese e as especificações devem ser idênticas e não deve haver alteração das propriedades físico-químicas.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para os dados relativos aos lotes, os dados comparativos e a especificação, conforme adequado.
f)	— de uma gama de limites em processo aplicável ao produto acabado	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. A alteração deve dizer respeito a um ensaio em processo que também faça parte das especificações do produto acabado aquando da sua libertação, devendo a nova gama de limites em processo estar dentro do limite de libertação aprovado.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo dos limites em processo anteriores e novos.
g)	— de um protocolo de gestão de alterações aprovado da substância ativa que não altere a estratégia definida no protocolo	Os produtos intermédios, reagentes, catalisadores ou solventes utilizados no processo permanecem inalterados. A substância ativa e todos os produtos intermédios, reagentes, catalisadores ou solventes devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas. Não devem ocorrer alterações adversas do perfil de impurezas qualitativo e/ou quantitativo ou das propriedades físico-químicas. A alteração não deve dizer respeito à parte restrita de um DPSA. As alterações devem efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. No caso de produtos biológicos, esta alteração só é possível se não for exigida comparabilidade. Devem ser excluídas as alterações da origem geográfica, do processo de fabrico ou da produção de uma substância ou preparação à base de plantas de um medicamento à base de plantas.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.

13	Alterações de um procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento) para um reagente utilizado no processo de fabrico da substância ativa ou no acondicionamento primário da substância ativa:	O método analítico novo não deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para os dados de validação comparativos, conforme adequado.
a)	— para um reagente sem efeito significativo na qualidade global da substância ativa	A substância ativa não deve ser uma substância biológica ou imunológica. Não deve haver alterações dos limites de impurezas totais; não devem ser detetadas novas impurezas não qualificadas. O método analítico permanece inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente). Estudos de validação adequados, realizados em conformidade com as orientações aplicáveis, devem comprovar que o procedimento analítico atualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior.	
b)	— para o acondicionamento primário da substância ativa	A substância ativa não deve ser uma substância biológica ou imunológica. Se a alteração disser respeito à substituição de um método, a alteração não deve resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações [por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração em conformidade com o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6], salvo se tiver sido objeto de avaliação anterior e acordada no âmbito de uma medida de acompanhamento num processo anterior ao abrigo do Regulamento (UE) 2019/6.	Um documento que enumere os resultados de validação comparativos ou, caso se justifique, os resultados da análise comparativa que demonstrem que o ensaio anterior e o novo são equivalentes.
14	Alteração da composição qualitativa ou quantitativa do acondicionamento primário da substância ativa	Devem excluir-se as formulações estéreis ou líquidas ou as substâncias ativas biológicas ou imunológicas. O material de acondicionamento novo deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes e não deve existir interação entre o conteúdo e o material de acondicionamento. Devem ter sido iniciados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo de estabilidade atualmente aprovado e com as condições definidas pela cooperação internacional de harmonização dos requisitos técnicos para o registo de medicamentos veterinários (VICH); devem ter sido avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente deve dispor de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo a confirmação da estabilidade. Caso o novo acondicionamento seja mais resistente do que o atual, os estudos que tenham sido apenas iniciados devem ser concluídos e os dados devem ser transmitidos imediatamente às autoridades competentes.

		três meses. O perfil de estabilidade deve ser semelhante à situação atualmente registada. No entanto, caso o novo acondicionamento seja mais resistente do que o atual, não é necessário dispor dos dados de estabilidade relativos a um período de três meses.	
15	Aditamento ou alteração de uma embalagem com calendário para um tamanho de embalagem já registado no dossiê	O material de acondicionamento primário permanece inalterado.	
16	Alteração ou aditamento das gravações, relevos ou de outras marcações, incluindo substituição ou aditamento de tintas utilizadas na marcação do produto acabado	A alteração não deve afetar a administração, a utilização ou a segurança do produto acabado. As especificações relativas à libertação do produto acabado e ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas exceto no que diz respeito à aparência. A tinta deve cumprir o disposto na legislação farmacêutica aplicável. A alteração não deve dizer respeito a um comprimido com ranhura para divisão em doses iguais.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
17	Alteração da forma ou das dimensões da forma farmacêutica para comprimidos, cápsulas, supositórios e pessários de libertação imediata	O perfil de dissolução do medicamento permanece inalterado. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o novo tempo de desintegração do medicamento deve ser comparável ao anterior. As especificações relativas à libertação e ao fim do prazo de validade do medicamento permanecem inalteradas. A composição qualitativa ou quantitativa e o peso médio permanecem inalterados. A alteração não deve dizer respeito a um comprimido com ranhura para divisão em doses iguais.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
18	Alterações da composição (excipientes) de um produto acabado não estéril	A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a dosagem, a qualidade, a pureza, a potência, as características físicas, a segurança ou a eficácia do produto acabado. Devem ter sido iniciados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo de estabilidade atualmente aprovado e com as condições definidas pela cooperação internacional de harmonização dos requisitos técnicos para o registo de medicamentos veterinários (VICH); devem ter	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo a confirmação da estabilidade.

		sido avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente deve dispor de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses. O perfil de estabilidade deve ser semelhante à situação atualmente registada.	
a)	— aumento ou redução de um componente ou componentes do sistema de aromatização ou coloração	As alterações quantitativas não devem exceder ±10% da concentração existente do componente. Não deve haver qualquer alteração das características funcionais da apresentação farmacêutica (por exemplo, tempo de desagregação, perfil de dissolução). A especificação do produto acabado deve ter sido atualizada apenas no que diz respeito à aparência ao odor ou sabor e, se for caso disso, à supressão de um teste de identificação. No caso dos medicamentos veterinários para administração por via oral, a alteração não deve afetar negativamente a absorção pela espécie animal a que se destinam.	
b)	— qualquer ajustamento menor da composição quantitativa do produto acabado no que respeita a excipientes	As alterações quantitativas não devem exceder ±10% da concentração existente do componente. A alteração não deve afetar as características funcionais da apresentação farmacêutica (por exemplo, tempo de desagregação, perfil de dissolução). Para formas de dosagem sólidas, o perfil de dissolução do produto alterado deve ser determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto e deve ser comparável ao anterior. Não deve haver diferenças significativas no que respeita à comparabilidade. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desintegração do medicamento alterado deve ser comparável ao anterior. A alteração não deve resultar de problemas de estabilidade e não deve suscitar dúvidas de segurança potenciais, como, por exemplo, diferenciação entre dosagens.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia para qualquer componente de origem animal novo que apresente um risco de EET ou, se for aplicável, provas documentais de que a origem específica do material que apresente um risco de EET já foi sujeita a uma avaliação pela autoridade competente e está em conformidade com a Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário mais recente. Devem ser incluídas as seguintes informações em relação a cada um desses materiais: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é um derivado, país de origem dos animais de base e o seu uso.

c)	— aditamento ou substituição de um componente ou componentes do sistema de aromatização ou coloração	A alteração não deve afetar as características funcionais da apresentação farmacêutica (por exemplo, tempo de desagregação, perfil de dissolução). Para medicamentos veterinários destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, a entrada do Regulamento (CE) n.º 470/2009 relativa a esta substância deve ser alterada antes da aplicação desta alteração. Para formas de dosagem sólidas, o perfil de dissolução do produto alterado deve ser determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto e deve ser comparável ao anterior. Não deve haver diferenças significativas no que respeita à comparabilidade. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desintegração do medicamento alterado deve ser comparável ao anterior. A alteração não deve resultar de problemas de estabilidade e não deve suscitar dúvidas de segurança potenciais (por exemplo, diferenciação entre dosagens).	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia para qualquer componente de origem animal novo que apresente um risco de EET ou, se for aplicável, provas documentais de que a origem específica do material que apresente um risco de EET já foi sujeita a uma avaliação pela autoridade competente e está em conformidade com a Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário mais recente. Devem ser incluídas as seguintes informações em relação a cada um desses materiais: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é um derivado, país de origem dos animais de base e o seu uso.
19	Alteração do peso do revestimento das formas de dosagem oral ou do peso do invólucro das cápsulas para uma forma farmacêutica oral sólida	A alteração não deve resultar de problemas de estabilidade e não deve suscitar dúvidas de segurança potenciais (por exemplo, diferenciação entre dosagens). No caso dos medicamentos veterinários para administração por via oral, o revestimento não deve constituir um fator crítico para o mecanismo de libertação, e a alteração não deve afetar a absorção pela espécie animal a que se destinam. A especificação do produto acabado deve apenas ser atualizada, se aplicável, no que respeita ao peso e às dimensões. O perfil de dissolução do produto alterado deve ser determinado com base em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto e deve ser comparável ao anterior. No que diz respeito aos medicamentos à base de plantas, em que os ensaios de dissolução poderão não ser exequíveis, o tempo de desintegração do medicamento alterado deve ser comparável ao anterior.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo a confirmação da estabilidade.

		Deverão ter sido iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as condições da VICH e ter sido avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente deve dispor, à data da aplicação, de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses.	
20	Substituição ou aditamento de um local de acondicionamento primário de um produto acabado não estéril	A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. O local de acondicionamento primário já deve ter sido introduzido nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. O local deve dispor de uma autorização expressa para fabricar a forma ou o produto farmacêutico em causa e ter sido objeto de uma inspeção satisfatória. Deve existir um plano de validação ou ter sido realizada a validação do processo de fabrico no novo local, nos termos do protocolo atual, de pelo menos três lotes à escala de produção, conforme adequado. Se o local de fabrico e o local de acondicionamento primário forem diferentes, as condições de transporte e de armazenamento a granel devem ser especificadas e validadas.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
21	Substituição ou aditamento de um local de acondicionamento secundário de um produto acabado	O local de acondicionamento secundário já deve ter sido introduzido nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. O local deve dispor de uma autorização expressa para fabricar a forma ou o produto farmacêutico em causa e ter sido objeto de uma inspeção satisfatória.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
22	Alteração do importador, dos procedimentos de controlo dos lotes e dos ensaios de qualidade (substituição ou aditamento de um local) do produto acabado	O local já deve ter sido introduzido nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. O local deve ter sido devidamente autorizado e objeto de uma inspeção satisfatória. A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. A transferência de métodos das instalações anteriores para as instalações novas foi concluída com êxito.	

23	Substituição ou aditamento de um fabricante de um produto acabado responsável pela importação	O local já deve ter sido introduzido nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. O local deve ter sido devidamente autorizado e objeto de uma inspeção satisfatória	
24	Substituição ou aditamento de um fabricante responsável pela libertação dos lotes, incluindo o controlo dos lotes ou os ensaios de um produto acabado não estéril	O fabricante ou o local já deve ter sido introduzido nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais. O local deve ter sido devidamente autorizado e objeto de uma inspeção satisfatória. A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. A transferência de métodos das instalações anteriores para as instalações novas foi concluída com êxito.	
25	Alteração do material de acondicionamento do produto a granel (produto intermédio) que não esteja em contacto com a formulação do produto a granel (incluindo substituição ou aditamento)	As etapas de fabrico permanecem inalteradas. O produto acabado, os produtos intermédios ou os controlos em processo utilizados no fabrico do produto acabado devem ainda estar em conformidade com as especificações aprovadas. O acondicionamento secundário não deve ter um papel funcional na estabilidade do produto a granel, ou, se o tiver, não deve ser menos protetor do que o aprovado.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
26	Alteração do tamanho do lote (incluindo os intervalos de tamanho do lote) do produto acabado:	A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade. A alteração não deve afetar a reprodutibilidade ou a consistência do medicamento. As alterações do método de fabrico ou dos controlos em processo devem ser apenas as exigidas por uma alteração do tamanho dos lotes, por exemplo, a utilização de equipamento de dimensões distintas. Deve existir um plano de validação ou ter sido realizada a validação do processo de fabrico nos termos do protocolo atual, com, pelo menos, três lotes com o novo tamanho, em conformidade com as orientações aplicáveis.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Se for pertinente, devem ser indicados os números dos lotes, o tamanho do lote correspondente, a data de fabrico dos lotes [3] utilizados no estudo de validação e os dados de validação ou o protocolo (plano) de validação.
a)	— aumento até dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado para libertação imediata de formas farmacêuticas orais ou de formas farmacêuticas líquidas não estéreis	O tamanho do lote não deve ser mais de dez vezes superior ou inferior ao tamanho do lote previsto aquando da concessão da autorização de introdução no mercado.	

b)	— aumento até dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado para a forma farmacêutica de gás medicinal	O tamanho do lote não deve ser mais de dez vezes superior ou inferior ao tamanho do lote previsto aquando da concessão da autorização de introdução no mercado.	
c)	— redução até dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado para libertação imediata de formas farmacêuticas orais ou de formas farmacêuticas líquidas não estéreis	O tamanho do lote não deve ser mais de dez vezes superior ou inferior ao tamanho do lote previsto aquando da concessão da autorização de introdução no mercado.	
d)	— redução até dez vezes (para a forma farmacêutica de gás medicinal)	O tamanho do lote não deve ser mais de dez vezes superior ou inferior ao tamanho do lote previsto aquando da concessão da autorização de introdução no mercado.	
e)	— aumento superior a dez vezes em comparação com o tamanho do lote originalmente aprovado para libertação imediata de formas farmacêuticas orais sólidas		dados de estabilidade relativos a três meses de, pelo menos, um lote-piloto com as condições da VICH.
27	Alteração dos ensaios ou limites em processo aplicados durante o fabrico do produto acabado:	A alteração não deve dizer respeito a um compromisso nem a um evento inesperado durante o fabrico. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a dosagem, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas do produto acabado, dos produtos intermédios ou das matérias-primas em processo.	Quadro comparativo dos anteriores e novos ensaios ou limites em processo.
a)	— restrição dos limites em processo	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
b)	— aditamento de um novo ensaio e novos limites em processo	Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. O método analítico novo não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica, exceto se este método for um método microbiológico normalizado da farmacopeia.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação, os dados relativos aos lotes e os dados comparativos pertinentes.
28	Alteração dos parâmetros ou limites das especificações de um excipiente	A alteração não deve resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações [por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração em conformidade com o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6].	

		A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.	
a)	— restrição dos limites de especificação	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	
b)	— aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. O método analítico novo não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica, exceto se este método for um método microbiológico normalizado da farmacopeia. A alteração não deve dizer respeito a uma impureza genotóxica.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação, os dados relativos aos lotes e os dados comparativos pertinentes.
29	Alteração da origem de um excipiente ou reagente com risco de EET, passando de material com risco de EET para material de origem vegetal ou sintética	As especificações relativas ao excipiente, à libertação do produto acabado e ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas. A alteração não deve dizer respeito a um excipiente ou reagente utilizado no fabrico de uma substância ativa biológica ou imunológica ou num medicamento biológico ou imunológico.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Declaração por parte do fabricante ou do titular da autorização de introdução no mercado de que o material é de origem puramente vegetal ou sintética.
30	Alteração dos parâmetros ou limites das especificações do produto acabado:	A alteração não deve resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações [por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração em conformidade com o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6], a não ser que a documentação justificativa já tenha sido avaliada e aprovada no contexto de outro procedimento ao abrigo do Regulamento (UE) 2019/6. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, por exemplo, uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impurezas totais.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo dos parâmetros e limites das especificações anteriores e novos.
a)	— restrição dos limites de especificação	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	

b)	— restrição dos limites das especificações aplicáveis aos produtos acabados sujeitos a libertação dos lotes pelas autoridades de controlo oficiais	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	
c)	— aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova. O método analítico não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica, exceto se este método for um método microbiológico normalizado da farmacopeia. A alteração não deve dizer respeito a eventuais impurezas (incluindo genotóxicas) ou a dissolução.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação, os dados relativos aos lotes e os dados comparativos pertinentes.
d)	— atualização do dossiê em conformidade com as disposições da monografia geral atualizada da Farmacopeia Europeia para o produto acabado	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores. A alteração não deve dizer respeito a eventuais impurezas (incluindo genotóxicas) ou a dissolução.	
31	A uniformidade de unidades de dosagem é introduzida para substituir o método atualmente registado	A alteração deve seguir as alterações à norma 2.9.5 (Uniformidade de massa) ou à norma 2.9.6 (Uniformidade de teor) da Farmacopeia Europeia.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo dos parâmetros e limites das especificações anteriores e novos.
32	Alteração dos parâmetros ou limites das especificações do produto acabado para descrever com maior precisão a aparência do medicamento	A alteração não deve resultar de eventuais acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico ou ensaio do produto acabado.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo dos parâmetros e limites das especificações anteriores e novos.
33	Alteração do procedimento analítico para o produto acabado destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia:	A alteração não deve dizer respeito a alterações dos limites de impurezas totais; não devem ser detetadas novas impurezas não qualificadas.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.

		O método analítico permanece inalterado (por exemplo, uma alteração de comprimento da coluna ou da temperatura, mas não um tipo de coluna ou método diferente). O método analítico não deve ser biológico, imunológico ou imunoquímico ou um método que utilize um reagente biológico para uma substância ativa biológica, exceto se este método for um método microbiológico normalizado da farmacopeia.	
a)	— atualização do procedimento analítico em conformidade com a monografia geral atualizada da Farmacopeia Europeia		
b)	— atualização do procedimento analítico para refletir a conformidade com a Farmacopeia Europeia e retirar a referência ao método interno de ensaio desatualizado e seu número		
34	Alteração da composição qualitativa e quantitativa do acondicionamento primário de uma forma farmacêutica sólida de um produto acabado	No caso das formas farmacêuticas sólidas, a alteração deve dizer apenas respeito ao mesmo tipo de acondicionamento ou recipiente (por exemplo, de um blíster para outro blíster). O produto acabado não deve ser estéril. A alteração não deve afetar a administração, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado. Deverão ter sido iniciados estudos de estabilidade pertinentes de acordo com as condições da VICH e ter sido avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente deve dispor, à data da aplicação, de dados de estabilidade satisfatórios relativos a um mínimo de três meses. No entanto, caso o novo acondicionamento seja mais resistente do que o atual, não é necessário dispor dos dados de estabilidade relativos a um período de três meses. O material de acondicionamento novo deve ser, pelo menos, equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo das anteriores e novas especificações do acondicionamento primário, dados de permeabilidade e dados de interação, conforme adequado.
35	Alteração dos parâmetros ou limites das especificações do acondicionamento primário do produto acabado:	As alterações não devem resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações [por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração em conformidade com o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6], a não ser que a documentação justificativa já tenha sido avaliada e aprovada no contexto de outro procedimento ao abrigo do Regulamento (UE) 2019/6.	Quadro comparativo das especificações ou limites anteriores e novos.

		A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.	
a)	— restrição dos limites de especificação	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	
b)	— aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação e os dados relativos aos lotes, conforme adequado.
36	Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário do produto acabado (incluindo substituição ou aditamento)	A alteração não deve ser aplicável a um medicamento biológico ou imunológico. Devem ter sido efetuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico atualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior. Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação e os dados relativos aos lotes, conforme adequado.
37	Alteração da forma ou das dimensões do recipiente ou fecho (acondicionamento primário) de um produto acabado não estéril	A alteração não deve dizer respeito a uma parte do material de acondicionamento que afete a administração, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado. A alteração não deve dizer respeito à composição quantitativa ou qualitativa do recipiente. Em caso de alteração do espaço livre ou do rácio de superfície/volume, devem ter sido iniciados estudos de estabilidade de acordo com as orientações aplicáveis, devem ter sido avaliados parâmetros de estabilidade pertinentes em, pelo menos, dois lotes à escala-piloto ou à escala de produção e o requerente deve dispor de dados de estabilidade relativos a um mínimo de três meses.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
38	Alteração do tamanho da embalagem (número de unidades, por exemplo, comprimidos, ampolas, etc., de uma embalagem) no âmbito dos tamanhos atualmente aprovados para as embalagens [3]	O novo tamanho da embalagem deve ser coerente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no resumo das características do medicamento. O material de acondicionamento primário permanece inalterado.	

39	Alteração de qualquer parte do material de acondicionamento primário que não esteja em contacto com a formulação do produto acabado (por exemplo, mudança de cor devido à utilização de um plástico diferente nas cápsulas amovíveis de tipo «flip-off», anéis de código cromático gravados em ampolas ou mudança do protetor das agulhas)	A alteração não deve dizer respeito a uma parte do material de acondicionamento que afete a administração, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
40	Substituição ou aditamento de um fornecedor de componentes de acondicionamento ou de dispositivos (se mencionados no dossiê)	A composição qualitativa e quantitativa dos componentes de acondicionamento ou dos dispositivos permanece inalterada, assim como as especificações de conceção. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade ou a pureza dos componentes de acondicionamento ou dos dispositivos.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
41	Alteração do prazo de validade ou de um protocolo de estabilidade aprovado do produto acabado:	A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico, nem de dúvidas sobre a estabilidade.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
a)	— redução do prazo de validade do produto acabado, tal como embalado para venda, após abertura inicial ou após diluição ou reconstituição		
b)	— alteração de um protocolo de estabilidade aprovado	A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a dosagem, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas do produto acabado. A alteração não deve dizer 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.	
42	Aplicação, na prática, de alterações previstas num protocolo de gestão de alterações aprovado para o produto acabado	A alteração deve estar em conformidade com o protocolo de gestão de alterações aprovado e os resultados dos estudos realizados devem indicar que cumprem os critérios predefinidos de aceitação especificados no protocolo. A aplicação da alteração não deve requerer dados de suporte suplementares ao protocolo de gestão de alterações.	
43	Alterações de natureza editorial da parte 2 do dossiê, se não for possível a inclusão num futuro procedimento relativo à parte 2		Quadro comparativo das alterações ao dossiê.
44	Apresentação de um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia novo ou atualizado de um fabricante já aprovado para as seguintes substâncias estéreis: — substância ativa; — matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa; — excipiente	As especificações para a libertação do produto acabado e as especificações relativas ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizados no processo de fabrico da substância ativa ou do excipiente.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo uma cópia do Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia atualizado e da declaração da pessoa qualificada, conforme adequado.

		Não são exigidos dados adicionais. O processo de fabrico da substância ativa, da matéria-prima, do reagente, do produto intermédio ou do excipiente não deve incluir a utilização de materiais de origem humana ou animal. Para uma substância à base de plantas ou uma preparação à base de plantas, o processo de fabrico, a forma física, o solvente de extração e o rácio de extrato do medicamento (REM) permanecem inalterados. O fabricante já deve ter sido aprovado e incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	
45	Apresentação de um novo Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia de um novo fabricante (substituição ou aditamento) para as seguintes substâncias estéreis: — substância ativa; — matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa; — excipiente	As especificações para a libertação do produto acabado e as especificações relativas ao fim do prazo de validade permanecem inalteradas. A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizados no processo de fabrico da substância ativa ou do excipiente. Não são exigidos dados adicionais. O processo de fabrico da substância ativa, da matéria-prima, do reagente, do produto intermédio ou do excipiente não deve incluir a utilização de materiais de origem humana ou animal. Para uma substância à base de plantas ou uma preparação à base de plantas, o processo de fabrico, a forma física, o solvente de extração e o rácio de extrato do medicamento (REM) permanecem inalterados. O fabricante já deve estar incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo uma cópia do Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia atualizado e da declaração da pessoa qualificada, conforme adequado.
46	Apresentação de um Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia para Encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) novo ou atualizado para as seguintes substâncias estéreis: — substância ativa; — matéria-prima, reagente ou produto intermédio utilizado no processo de fabrico da substância ativa; — excipiente	A alteração não deve ter potencial para afetar a identidade, a qualidade, a pureza, a potência ou as características físicas da substância ativa, da matéria-prima, do reagente ou do produto intermédio utilizados no processo de fabrico da substância ativa ou do excipiente. A alteração não deve afetar o risco de contaminação com agentes estranhos (por exemplo, o país de origem não deve ser alterado). O fabricante já deve ter sido aprovado e incorporado nos sistemas informáticos da União que armazenam e fornecem dados organizacionais.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo uma cópia do Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia atualizado, da declaração da pessoa qualificada e da informação sobre EET, conforme adequado.

47	Alteração destinada a cumprir o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro:	A alteração deve destinar-se exclusivamente a cumprir plenamente o disposto na farmacopeia. Todos os ensaios na especificação devem corresponder à norma da farmacopeia depois da alteração, exceto quaisquer ensaios adicionais. Não deve ser exigida a validação adicional de um método constante da farmacopeia novo ou alterado. Para uma substância à base de plantas ou uma preparação à base de plantas, o processo de fabrico, a forma física, o solvente de extração e o rácio de extrato do medicamento (REM) permanecem inalterados.	Retificação das secções pertinentes do dossiê [4]. Quadro comparativo das especificações anteriores e novas, se for caso disso.
a)	— alteração da especificação ou especificações de uma substância ativa, um excipiente ou uma matéria-prima de uma substância ativa que, anteriormente, não constava da farmacopeia da UE para cumprir plenamente o disposto na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia nacional de um Estado-Membro	As especificações suplementares à farmacopeia relativas a propriedades específicas do medicamento permanecem inalteradas (por exemplo, perfis granulométricos, forma polimórfica, bioensaios ou agregados). A alteração não deve dizer respeito a alterações significativas do perfil de impurezas qualitativo e quantitativo, salvo em caso de restrição das especificações.	Dados relativos aos lotes e dados que demonstrem a adequação da monografia para o controlo da substância.
b)	— alteração para fins de conformidade com a atualização da monografia aplicável constante da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro	As especificações suplementares à farmacopeia relativas a propriedades específicas do medicamento permanecem inalteradas (por exemplo, perfis granulométricos, forma polimórfica, bioensaios ou agregados).	
c)	— alteração das especificações da farmacopeia nacional de um Estado-Membro em conformidade com a Farmacopeia Europeia		Retificação das secções pertinentes do dossiê, incluindo dados relativos aos lotes e dados que demonstrem a adequação da monografia para o controlo da substância.
d)	— para refletir a conformidade com a Farmacopeia Europeia, retirando a referência ao método interno de ensaio e seu número		
48	Aditamento ou substituição de um dispositivo de medição ou administração que não faça parte integrante do acondicionamento primário	A alteração não deve afetar a administração, a utilização, a segurança ou a estabilidade do produto acabado. A alteração só é aplicável a um dispositivo com marcação CE. O novo dispositivo de medição ou administração deve administrar com precisão a dose necessária do produto em causa, em conformidade com a posologia aprovada, devendo estar disponíveis os resultados dos estudos.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.

		O novo dispositivo deve ser compatível com o medicamento veterinário. A alteração não deve implicar modificações substanciais da informação sobre o medicamento.	
49	Alteração dos parâmetros ou limites das especificações de um dispositivo de medição ou administração:	A alteração não deve resultar de qualquer compromisso assumido em avaliações anteriores de revisão dos limites das especificações [por exemplo, durante um procedimento de pedido de autorização de introdução no mercado ou um procedimento de alteração em conformidade com o artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6], salvo se tiver sido objeto de avaliação anterior e acordada no âmbito de uma medida de acompanhamento num processo anterior ao abrigo do Regulamento (UE) 2019/6. A alteração não deve resultar de acontecimentos imprevistos ocorridos durante o fabrico.	Retificação das secções pertinentes do dossiê. Quadro comparativo dos parâmetros e limites das especificações anteriores e novos.
a)	— restrição dos limites de especificação	A alteração deve efetuar-se no âmbito dos limites atualmente aprovados. O procedimento analítico permanece inalterado ou sofre alterações menores.	
b)	— aditamento de um parâmetro de especificação novo com o correspondente método analítico	Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação e os dados relativos aos lotes.
50	Alteração do procedimento analítico (incluindo substituição ou aditamento) de um dispositivo de medição ou administração	Devem ter sido efetuados estudos de validação adequados, em conformidade com as orientações aplicáveis, que comprovam que o procedimento analítico atualizado é, pelo menos, equivalente ao anterior. Nenhum método analítico novo deve dizer respeito a uma técnica nova não normalizada nem a uma técnica normalizada utilizada de forma nova.	Retificação das secções pertinentes do dossiê para o método e a validação e os dados relativos aos lotes.
51	Atualização do dossiê de qualidade destinado a aplicar o resultado de um procedimento de consulta no interesse da União nos termos do artigo 83.º do Regulamento (UE) 2019/6:	Esta alteração só é aplicável se não forem necessários dados novos ou adicionais para uma avaliação.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.
a)	— O produto acabado é abrangido pelo âmbito definido da consulta		
b)	— O produto acabado não é abrangido pelo âmbito definido da consulta, mas a alteração ou alterações aplicam o resultado do procedimento		

C	**Alterações da parte do dossiê relativa à segurança, eficácia e farmacovigilância**		
1	Alterações do nome ou endereço ou dos contactos de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância (PQFV)		
2	Alterações ao resumo das características do medicamento (RCM), à rotulagem ou ao folheto informativo destinadas a aplicar o resultado de um procedimento de consulta no interesse da União nos termos do artigo 83.º do Regulamento (UE) 2019/6	O medicamento veterinário deve ser abrangido pelo âmbito definido da consulta. Esta alteração só é aplicável se não forem necessários dados novos ou adicionais para uma avaliação. O resumo das características do medicamento, a rotulagem ou o folheto informativo propostos devem ser idênticos, no tocante às secções em questão, aos que foram anexados à decisão da Comissão sobre o procedimento de consulta relativo ao medicamento de referência.	
3	Alteração ou alterações ao RCM, à rotulagem ou ao folheto informativo de um medicamento genérico ou híbrido na sequência da avaliação da mesma alteração para o medicamento de referência	Esta alteração só é aplicável se não forem necessários dados novos ou adicionais para uma avaliação. As alterações propostas ao resumo das características do medicamento, à rotulagem e ao folheto informativo devem ser idênticas às alterações aprovadas para o medicamento de referência. O produto de referência deve estar aprovado no Estado-Membro em questão.	
4	Alterações ao RCM, à rotulagem ou ao folheto informativo destinadas a aplicar o resultado de um procedimento ou recomendação da autoridade competente ou da Agência no que diz respeito a medidas de gestão dos riscos em farmacovigilância relativas a medicamentos veterinários	Esta alteração só é aplicável se não forem necessários dados novos ou adicionais para uma avaliação. As alterações propostas ao resumo das características do medicamento, à rotulagem e ao folheto informativo devem ter uma redação idêntica à acordada pela autoridade competente ou pela Agência.	
5	Alteração da localização do dossiê principal do sistema de farmacovigilância (DPSF)		
6	Introdução de um resumo do DPSF ou alterações do resumo do DPSF que não estejam já abrangidas em qualquer outra parte do presente anexo		Resumo do dossiê principal do sistema de farmacovigilância, em conformidade com o artigo 8.º, n.º 1, alínea c), do Regulamento (UE) 2019/6.

7	Introdução ou alterações das obrigações e condições de uma autorização de introdução no mercado, incluindo o plano de gestão dos riscos	A redação deve ser limitada à acordada pela autoridade competente ou pela Agência.	
8	Aplicação de alterações ao RCM que não estejam já abrangidas em qualquer outra parte do presente anexo	Esta alteração só é aplicável se não forem necessários dados novos ou adicionais para uma avaliação. As alterações não devem afetar a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento. As alterações devem ser menores e coerentes com as informações atualmente incluídas no RCM.	
9	Alterações de natureza editorial do RCM, do folheto informativo ou da rotulagem, se não for possível a inclusão num futuro procedimento	As alterações não devem afetar a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento.	
10	Alterações da rotulagem ou do folheto informativo que não devem estar associadas ao RCM:		
a)	— informações administrativas sobre o representante do titular		
b)	— outras alterações	As alterações devem ser menores e coerentes com as informações incluídas no RCM. A alteração não deve incluir a introdução de novos locais de libertação dos lotes. As alterações não devem ser de natureza promocional e não devem ter repercussões negativas na legibilidade da informação sobre o medicamento.	
c)	— inclusão de etiquetas de rastreabilidade na caixa do medicamento ou sobre a mesma	Os aditamentos não devem ter repercussões negativas na legibilidade da informação sobre o medicamento.	
D	**Alterações à parte relativa ao dossiê principal do antigénio da vacina (DPAV)**		
1	Alteração do nome ou endereço ou dos contactos do titular do certificado do DPAV no caso de medicamentos biológicos	O titular da autorização de introdução no mercado continua a ser a mesma entidade jurídica.	Retificação das secções pertinentes do dossiê, conforme adequado.

2	Inclusão de um DPAV já certificado no dossiê de autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário. (DPAV — 2.ª etapa do procedimento)	As alterações não devem afetar as propriedades do produto acabado.	Retificação das secções pertinentes do dossiê.

([1]) Em conformidade com os termos gerais da DEQM, o sistema de nomes e termos publicado pela DEQM para pedidos de autorização de introdução no mercado.

([2]) Nos casos em que uma determinada forma farmacêutica ou dosagem obteve uma autorização de introdução no mercado individual distinta da autorização de introdução no mercado para outras formas farmacêuticas ou dosagens do mesmo medicamento, a supressão da primeira não constitui uma alteração, mas sim a revogação da autorização de introdução no mercado.

([3]) Nos casos em que um determinado tamanho de embalagem obteve uma autorização de introdução no mercado distinta da autorização de introdução no mercado para outros tamanhos de embalagem do mesmo medicamento, a alteração do primeiro não constitui uma alteração na aceção do artigo 61.º, mas sim uma alteração na aceção do artigo 62.º do Regulamento (UE) 2019/6.

([4]) Não é necessário notificar as autoridades competentes da atualização de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-Membro, caso se faça referência à «edição atual» no dossiê de um medicamento autorizado. Relembra-se aos requerentes que a conformidade com a monografia atualizada deve ser executada no prazo de seis meses. Se a execução não ocorrer no prazo de seis meses a contar da data de publicação, aplica-se esta alteração.