BOLETIM DA REPÚBLICA

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

IMPRENSA NACIONAL DE MOÇAMBIQUE, E. P.

AVISO

A matéria a publicar no «Boletim da República» deve ser remetida em cópia devidamente autenticada, uma por cada assunto, donde conste, além das indicações necessárias para esse efeito, o averbamento seguinte, assinado e autenticado: **Para publicação no «Boletim da República».**

SUMÁRIO

Ministério da Saúde:

Diploma Ministerial n.º 40/2023:

Aprova as Directrizes de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos (AIM).

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Diploma Ministerial n.º 40/2023

de 27 de Fevereiro

Tornando-se necessário estabelecer as Directrizes de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos (AIM), ao abrigo das competências que me são conferidas pelo disposto na alínea *g*) do artigo 3 do Decreto Presidencial n.° 34/2015, de 23 de Novembro, conjugado com o artigo 29 do Decreto n.° 93/2018, de 31 de Dezembro determino:

Artigo 1. São aprovadas as Directrizes de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos (AIM), em anexo ao presente Diploma, e que deste fazem parte.

Art. 2. Estas Directrizes estão sujeitas a actualizações, devendo as novas versões serem aprovadas e divulgadas ao nível da ANARME, I.P.

Art. 3. Enquanto a ANARME, I.P, não estiver em funcionamento, as competências exercidas por esta passam, transitoriamente, a ser exercidas pela Direcção Nacional de Farmácia.

Art. 4. São revogadas as demais normas que contrariam o presente Diploma.

Art. 5. O presente Diploma entra imediatamente em vigor.

Ministério da Saúde, em Maputo, aos 31 de Agosto de 2020. — O Ministro da Saúde, *Armindo Daniel Tiago*.

Directrizes de Alteração dos Termos de Autorização de Introdução de Mercado

1. Introdução

O titular da Autorização de Introdução de Medicamentos no Mercado, é responsável pelo produto registado ao longo do seu ciclo de vida e deve levar em consideração o progresso técnico e científico, e por conseguinte alterações necessárias no produto registado.

Compete a Autoridade Nacional Reguladora de Medicamento fazer a monitoria e fiscalização em relação a manutenção dos termos de AIM no mercado farmacêutico, com vista a garantir a disponibilização de medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade para a população.

Quaisquer alterações de um produto registado, seja administrativa ou substancia são objecto de aprovação pela ANARME, I.P, Directrizes para a implementação de diferentes tipos de alteração são descritos neste documento, para facilitar a tarefa da ANARME, I.P, e dos titulares de AIM, garantindo deste modo que as alterações do produto acabado não comprometam a qualidade segurança e eficácia dos mesmos.

Esta Directriz é um instrumento Técnico administrativo e como tal, permite flexibilidade na sua abordagem. Abordagens alternativas aos princípios e práticas descritas neste documento podem ser aceitáveis, desde que apoiadas por justificação adequada. Estas abordagens devem ser discutidas previamente pela ANARME, I.P, de modo a evitar o incumprimento de alguns requisitos regulatórios aplicáveis.

Importa referir que a ANARME, I.P, pode solicitar informações adicionais, ou definir condições não descritas nesta Directriz, de modo a permitir uma avaliação adequada da qualidade, segurança e eficácia do produto.

2. Âmbito de aplicação

A presente Directriz Aplica-se:

a) a todos os titulares de AIM que pretendem fazer alterações ao seu produto registado e nas suas substâncias activas relacionadas;

b) apenas a substâncias activas e excipientes fabricados por síntese química, fermentação clássica ou processos semi-sintéticos e produtos acabados relacionados.

3. Objectivos

Esta Directriz tem como objectivos:

a) auxiliar aos requerentes e titulares de AIM, na classificação das alterações feitas no produto acabado (PA) ou nas substâncias activas (SAs);

b) fornecer orientação sobre os requisitos técnicos e outras informações gerais para sustentar as alterações; e

c) harmonizar o processo das alterações dos medicamentos com os países da SADC, Organização Mundial da Saúde (OMS) e União Europeia (UE).

4. Definições

As definições dos termos usados na presente Directriz constam do glossário em anexo, que dela é parte integrante. Elas podem ter significados diferentes em outros contextos e documentos.

5. Orientação Geral

a) caso o produto acabado esteja registado com base numa aprovação feita através de um registo por reconhecimento ou pelo programa de pré-qualificação da OMS (WHO/PQP), as alterações também devem ser aprovadas por tais entidades e posteriormente submetidas na ANARME, I.P, devendo o requerente, apresentar o comprovativo da aprovação da referida alteração, quando aplicável;

b) todos os processos de alterações (Notificação Anual, Notificação Imediata, Alteração Menor e Alteração Maior) estão sujeitos a pagamento da taxa, de acordo com o diploma de taxas em vigor;

c) quando uma alteração é referente a actualização do resumo das características do produto (RCM), folheto informativo (FI) e rotulagem, as informações actualizadas do produto devem ser submetidas como parte do processo;

d) para alterações que exigem novos dados de estabilidade da SA ou do PA, os estudos de estabilidade necessários, devem sempre ser continuados para abranger todos os lotes de período re-teste ou do prazo de validade;

e) o requerente deve estar ciente que algumas alterações podem exigir uma submissão de alteração adicional subsequente. Portanto, para qualquer alteração submetida o requerente deve considerar que uma ou mais alterações adicionais podem ser solicitadas pela ANARME,I.P; e

f) se as alterações ao *dossiêr* estiverem relacionadas a alterações editoriais, essas alterações não devem ser apresentadas como uma alteração separada mas podem ser incluídas em uma alteração relacionada à parte do *dossiêr*. Nestes casos, as mesmas devem ser claramente identificadas no formulário de submissão de alteração, como alteração editorial e deve ser apresentada uma declaração de que o conteúdo da parte em questão do *dossiê* não foi alterado.

6. Orientação para implementação

6.1 Tipos de Alteração

a) os processos de alteração podem ser classificados como Notificação (Notificação Anual e Notificação Imediata), Alteração Menor (Amnr) e Alteração Maior (Amr);

b) os tipos de alterações destinam-se a fornecer orientação com relação à classificação de alterações administrativas, de qualidade, segurança e eficácia. Os exemplos específicos de alterações são apresentados nesta Directriz;

c) qualquer alteração não citada nesta Directriz deve ser avaliada caso a caso pela ANARME, I.P;

d) sempre que o requerente tiver dúvida sobre a classificação de uma alteração específica, deve contactar a ANARME,I.P, para o devido esclarecimento;

e) é da responsabilidade do requerente enviar a documentação relevante para justificar que a alteração não terá um impacto negativo na qualidade, segurança e eficácia do produto;

f) as alterações devem ser submetidas de forma individual ou isoladas, quando elas não se relacionam umas com as outras ou podem ser submetidas de forma agrupada, quando elas são consequentes umas com as outras, por exemplo, a introdução de uma nova especificação de impureza que requer um novo procedimento analítico;

g) para fins de classificação, um processo que envolva dois ou mais tipos de alterações será considerada como alteração de maior risco, por exemplo, uma alteração que agrupe uma maior e outra menor será classificada como uma alteração maior;

h) esta Directriz deve ser lida em simultâneo com outras Directrizes aplicáveis, relacionadas a submissão de processos de registo no formato do Documento Técnico Comum (CTD), parte da Qualidade.

6.1.1 Notificações

As notificações (N) são alterações que podem ter efeitos adversos mínimos ou inexistentes na segurança, eficácia e qualidade do PA. Elas são classificadas em notificação anual (NA) e notificação imediata (NI):

a) as notificações imediatas (NI) não requerem aceitação prévia, mas devem ser notificadas a ANARME, I.P, imediatamente após a implementação; e

b) as notificações anuais (NA) devem ser notificadas a ANARME, I.P, no máximo de 12 meses após a implementação da alteração.

Deve-se salientar que uma NI ou NA pode, em circunstâncias específicas, ser rejeitada, podendo deste modo o requerente ser inibido de aplicar a alteração já implementada.

6.1.1.1 Notificação Anual (NA)

Os requerentes devem certificar-se de que cumprem todas as condições prescritas para a referida alteração. A alteração deve ser resumida como parte da notificação, mas a documentação indicada não é necessária no momento da submissão do processo.

A documentação indicada para as notificações anuais deve, no entanto, estar disponível quando solicitada ou no momento da inspecção.

6.1.1.2 Notificação Imediata (NI)

Os requerentes devem certificar-se de que cumprem todas as condições prescritas para a alteração e enviar toda a documentação necessária com o processo de notificação. Tais alterações podem ser implementadas imediatamente no momento da submissão e podem ser consideradas aceites se uma objeção não for emitida pela ANARME, I.P dentro dos prazos prescritos.

6.2 Alteração menor (Amnr)

As alterações menores (Amnr) podem ter efeitos mínimos na segurança, eficácia e qualidade do PA. Os requerentes devem certificar-se de que cumprem todas as condições prescritas para a alteração e enviar toda a documentação necessária com o formulário da alteração. A alteração só pode ser implementada mediante a recepção de uma carta de comunicação de despacho da ANARME, I.P.

6.3 Alteração Maior (Amr)

As alterações maiores (Amr) são mudanças que podem ter efeitos maiores na segurança geral, na eficácia e qualidade do PA. A documentação necessária para as alterações incluídas neste tipo de processo deve ser submetida a ANARME, I.P. É necessária a aceitação prévia pela ANARME, I.P, antes que as alterações sejam implementadas.

Uma alteração que não esteja especificada nesta Directriz deve ser considerada como uma *Amr*. No entanto, se o requerente tiver dúvidas em comprovar que a alteração tenha efeitos maiores na qualidade, segurança e eficácia do produto, deve consultar a ANARME, I.P, para a sua classificação.

6.4 Alterações que requerem novo processo de Registo

Certas alterações são fundamentais, de tal forma que alteram os termos do dossiêr submetido e, portanto, não podem ser consideradas como alterações. Para estes casos, deve ser apresentado um novo dossiêr de registo. (Vide o anexo II).

7. Informações relacionadas à rotulagem, segurança e eficácia

Para qualquer alteração nas informações de rotulagem (RCM, FI, Rótulos), não abrangidas pelas categorias de alterações descritas neste documento, deve ser notificada a ANARME, I.P, e a submissão da informação actualizada deve estar de acordo com a Directriz sobre o folheto informativo da ANARME, I.P, e da SADC e outras diretrizes relevantes.

Para alterações relacionadas à segurança e eficácia, o requerente deve consultar a ANARME, I.P, para obter os requisitos para a respectiva alteração.

8. Condições a serem cumpridas

Para cada alteração, foram identificadas circunstâncias particulares em que se exigem menores requisitos para a alteração, como é o caso de notificações imediata, anuais ou alterações menores. A alteração que não atenda aos requisitos estipulados para essas circunstâncias, esta pode ser considerada como alteração maior.

9. Documentação necessária

Para cada alteração, a documentação necessária a ser submetida foi identificada. Independentemente dos documentos especificados os requerentes devem garantir que tenham fornecido todas as informações relevantes que suportam cada alteração.

10. Requisitos de submissão de pedidos de alteração

Para a submissão de um processo de pedido de alteração, o requerente deve submeter:

a) requerimento;
b) comprovativo de pagamento da taxa;
c) formulário de pedido devidamente preenchido;
d) documentação de suporte da alteração em formato físico (*hard copy*) e electrónico (*Soft copy* - CD);
e) actualização/adenda aos resumos da qualidade, dados clínicos, não clínicos, conforme aplicável; e
f) proposta de alteração do RCM, FI e rotulagem (quando aplicável).

II. Alterações Administrativas

Descrição da Alteração	Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
1. Alteração do titular de Autorização de Introdução Mercado do PA			
1a Alteração no nome e/ou endereço corporativo do titular de AIM	1	1,3,4	NI
1b Alteração do titular da AIM de uma empresa para outra	Nenhuma	1- 4	NI
Condições a serem cumpridas			
1.Confirmação de que o fornecedor do produto permanece a mesma entidade legal			
Documentação necessária			
1. Documento formal emitido por uma autoridade competente (ex: Autoridade Reguladora), no qual o novo nome ou endereço é mencionado 2. Documentos de transferência de propriedade autenticados (assinados e datados) 3. Declaração por escrito confirmando a exatidão das informações apresentadas e que nenhuma outra mudança ocorreu 4. Informações do produto actualizadas (se aplicável)			

Descrição da Alteração	Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
2. Alteração no nome ou endereço de um fabricante de uma SA			
Alteração no nome ou endereço de um fabricante de uma SA	1	1	NI
Condições a serem cumpridas			
Nenhuma alteração no local de fabrico e nas operações de fabrico.			
Documentação necessária			
1. Documento formal emitido por um órgão oficial competente no qual o novo nome e / ou endereço é mencionado.			

Descrição da Alteração	Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
3 Alteração no nome e / ou endereço de um fabricante do PA.	1	1-2	NI
Condições a serem cumpridas			
Nenhuma alteração no local e nas operações de fabrico.			
Documentação necessária			
1. Cópia da autorização de fabrico alterada ou um documento oficial de um órgão competente (Ex: uma autoridade reguladora), no qual o novo nome e / ou endereço é mencionado. 2. Informações actualizadas do produto, se aplicável.			

Descrição da Alteração		Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
4.Exclusão de um local de fabrico ou fabricante envolvendo:				
4a	Produção de matéria-prima de partida para a SA	1	1	NA
4b	Produção ou teste da substância intermediária da SA ou PA	1–2	1	NI
4c	Produção, embalagem ou teste da matéria-prima intermediária do PA	1–2	1	NI
Condições a serem cumpridas				
1. Pelo menos um outro local continua a desempenhar as mesmas funções dos locais a serem excluídos. 2. A exclusão do local não é resultado não conformidade no processo de fabrico.				
Documentação necessária				
1. Identificação clara do local de fabrico, embalagem e / ou testagem a ser excluído, na carta que acompanha o pedido.				

Descrição da Alteração		Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
5	Alteração no nome do produto acabado (PA)	1-4	1-2	Amnr
Condições a serem cumpridas				
1. O nome da marca não deve ser idêntico a um já aprovado pela ANARME, I.P. 2. O nome de marca não deve confundir-se com outro medicamento, na leitura ou escrita. 3. O novo nome não deve: a) Implicar superioridade em relação a outro produto similar; e b) Implicar a presença de substância (s) não presente (s) no produto.				
Documentação necessária				
1. Declaração do titular de AIM, de que não há outra alteração do PA, excepto a de alteração do nome do PA. 2. Actualização das informações do produto (Projecto de embalagem, RCM, FI, Rótulo).				

Descrição da Alteração	Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
6. Alteração do *Layout*/formato da embalagem sem alterar o contexto	1	1 - 3	Amnr
Condições a serem cumpridas			
As alterações no folheto informativo (FI), no rótulo da caixa e / ou nos blisters não contêm informações promocionais.			
Documentação necessária			
1. Rotulagem actual aprovada do produto. 2. Rotulagem proposta, uma versão clara e anotada, destacando as alterações feitas. 3. Declaração do titular de AIM, indicando que nenhuma outra alteração no rótulo, excepto a alteração pretendida.			

11. Alterações no Certificado de conformidade com a monografia da farmacopeia europeia (CEP) ou na confirmação do documento de pré-qualificação da SA (CPQ)

Descrição da Alteração		Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
7. Submissão de um CEP actualizado para uma SA ou material de partida ou intermediário usado no processo de fabrico SA da SA retida ou intermediário				
7a.1	De um fabricante actualmente aceite	1-5	1—5	NA
7a.2		1-4	1—6	NI
7a.3		1,3-4	1—6	Amnr
7b.1	De um novo fabricante	1-4	1—6	NI
7b.2		1,3-4	1—6	Amnr

Condições a serem cumpridas

1. Nenhuma alteração nas especificações e prazo de validade do PA.

2. Especificações adicionais inalteradas (excluindo ajuste, para Ph. Eur.) de quaisquer impurezas, incluindo impurezas orgânicas, inorgânicas e genotóxicas e solventes residuais, com excepção dos solventes residuais quando os limites estipulados cumprirem os requisitos da ICH.

3. O processo de fabrico da SA, material de partida ou intermediário não inclui o uso de materiais de origem humana ou animal para os quais é necessária uma avaliação dos dados de segurança viral.

4. Para SAs de baixa solubilidade, o polimorfo deve ser o mesmo e, sempre que o tamanho das partículas for crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade), não haverá diferença significativa na distribuição do tamanho das partículas, em comparação com o lote de SA usado na preparação do lote biológico.

Não é necessário revisão das especificações da SA do fabricante do PA.

Documentação necessária

1. Cópia do actual CEP, incluindo qualquer anexo e uma declaração de acesso ao CEP a ser devidamente preenchida pelo titular do CEP em nome do fabricante do PA ou requerente para a ANARME, I.P.

2. Um compromisso escrito de que o requerente informará á ANARME, I.P no caso de retirada do CEP e terá reconhecimento de que a retirada do CEP exigirá uma avaliação adicional dos requisitos de dados da SA para suportar o dossiê do produto.

3. Substituição das páginas relevantes do dossiê pelas informações actualizadas do CEP conforme a opção de submissão estipulada na seção *3.2.5 das orientações da SADC sobre a submissão de pedidos de registo em formato do Documento Técnico Comum CTD: parte da qualidade.*

4. (S.2.5) Para SAs estéreis, dados sobre o processo de esterilização da SA, incluindo os dados de validação.

5. (P.8.2) No caso de submissão de um CEP para uma SA, se as características de qualidade da SA forem alteradas de modo a afectar a estabilidade do PA, o compromisso de colocar sob estabilidade um lote do PA de pelo menos à escala piloto, e continuar o estudo durante o prazo de validade actualmente aceite e reportar imediatamente quaisquer resultados fora de especificação a ANARME, I.P.

6. (S.4.1) Cópia das especificações da SA actualizadas pelo fabricante do PA.

Descrição da Alteração		Condições a cumprir	Documentação necessária	Tipo de alteração
8	**Submissão de um novo CEP**			
8a. 1	De um fabricante actualmente aceite	1-3	1 3,5	NA
8b		1-2	1-5	Amnr
8b.1	De um novo fabricante	1-3	1-3,5	NI
8b.2		12	1-5	Amnr

Condições a serem cumpridas
1. Nenhuma alteração nas especificações de libertação e prazo de validade do PA. 2. Para SAs de baixa solubilidade, o polimorfo da SA deve ser o mesmo e sempre que o tamanho da partícula é crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade), não há diferença significativa na distribuição do tamanho de partícula, em comparação com o lote da SA usado na preparação do lote biológico. 3. Não há diferença no perfil de impurezas da SA proposto a ser fornecido, incluindo impurezas orgânicas, inorgânicas, genotóxicas e solventes residuais, em comparação com a SA actualmente fornecida. As especificações do fabricante da SA propostas não exigem a actualização das especificações da SA do fabricante do PA.
Documentação necessária
1. Cópia da confirmação actualizada do documento de pré-qualificação (PQ) da SA. 0 fabricante da SA deve preencher devidamente o formulário de autorização com o nome do requerente ou fabricante do PA que deseja usar o documento. *2.* Substituição das páginas relevantes do dossiê pelas informações actualizadas da confirmação de PQ da SA, conforme a opção de submissão *(opção I: confirmação do documento de pré-qualificação da SA),* estipulado na seção *3.2.5. das orientações da SADC sobre a submissão de pedidos de registo em formato de documento técnico comum.' Parte de qualidade* 3. (S.2.5) Para SAs estéreis, dados sobre o processo de esterilização da SA, incluindo validação. 4. (S.4.1) Cópia das especificações da SA actualizadas pelo fabricante do PA. 5. (P.8.2) Se as características de qualidade da SA forem alteradas de modo que possam afectar a estabilidade do PA, o compromisso de efectuar estudos de estabilidade pelo menos um lote á escala piloto do PA e continuar o estudo ao longo do prazo de validade actualmente aceite e reportar imediatamente quaisquer resultados fora de especificação a ANARME, I.P.

Descrição da Alteração		**Condições a cumprir**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
9	Submissão de um CEP actualizado da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (TSE) para um excipiente ou SA (adição ou substituição)			
Condições a serem cumpridas				
Nenhuma				
Documentação necessária				
Cópia do actual TSE e CEP e actualizado.				

12. Alterações Qualitativas

3.2.S Substância activa (SA)

3.2.S.2 Fabrico

Descrição da Alteração		**Condições a cumprir**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
10	Adição ou substituição de um novo local de fabrico ou fabricante de uma SA, envolvendo:			
10a.1	Só testagem de SA	1,2,3	1—3 4	NI
10a.2		2-3	1,3-4	Amnr
10b.1	Produção da matéria de partida da SA.	3-4	1—2, 11	Amnr
10b.2		Nenhuma	1, 2, 5, 6—7, 11, 12	Amr
10c.1	Produção de uma substância	3,5	1—2, 11	Amnr

10c.2	Produção dos intermediários da SA	Nenhuma	1, 2, 5, 6, 11, 12	Amr
10d 1	Produção da SA	1, 8-10	1-2,4,7-8	Amnr
10d.2		Nenhuma	1,2,4,5,6-7,9-10,12	Amr
10e	Adição de um local alternativo de esterilização da SA	Condições não aplicáveis	1,2,4,5,8	Amr
10f	Introdução de um novo processo de sincronização	1,11	1,4,5	NA

Condições a serem cumpridas

1. A SA não é estéril.
2. Comprovativo que a transferência de métodos analíticos foi realizada com sucesso.
3. Nenhuma alteração nas especificações de SA do fabricante do PA.
4. O perfil de impurezas do material de partida da SA é essencialmente o mesmo que outras fontes aceites. A introdução do novo fornecedor não exige actualização das especificações do material de partida da SA. A rota de síntese seja idêntica à já aceite.
5. Especificações (incluindo em processo, métodos de análise de todos os materiais), método de fabrico e rota de síntese seja idêntica às já aceites. A introdução do novo fornecedor não requer actualização das especificações intermediárias da SA
6. Nenhuma alteração nas especificações de libertação do PA e do prazo de validade.
7. Nenhuma diferença no perfil das impurezas da SA proposta, incluindo impurezas orgânicas, inorgânicas, genotóxicas e solventes residuais. As especificações do fabricante da SA propostas não exigem actualização das especificações da SA do fabricante do PA.
8. Para SAs de baixa solubilidade, o polimorfo da SA deve ser o mesmo, e sempre que o tamanho da partícula é crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade), não haja diferença significativa na distribuição do tamanho da partícula, em comparação com o lote da SA usado na preparação do lote biológico.
9. As especificações (incluindo controles em processo, métodos de análise de todos os materiais), método de fabrico (incluindo tamanho do lote) e rota de síntese detalhada devem ser idênticas às já aceitas (tais situações geralmente são limitadas a locais adicionais pelo mesmo fabricante ou um novo local de fabrico por contrato com evidência de um sistema de qualidade aceitável e semelhante ao do fabricante principal).
10. Quando materiais de origem humana ou animal são usados no processo, o fabricante não utiliza nenhum novo fornecedor para o qual seja necessária uma avaliação da segurança viral ou do cumprimento das Diretrizes da OMS sobre encefalopatias espongiformes transmissíveis em relação a produtos biológicos e farmacêuticos ou Nota da EMA para orientação sobre como minimizar o risco de transmissão de agentes de encefalopatia espongiforme animal por meio de medicamentos humanos e veterinários ou diretrizes equivalentes da região ICH e dos países associados.
11. A especificação de tamanho de partícula da SA e os métodos analíticos correspondentes permanecem os mesmos

Documentação necessária

1. (S.2.1) Nome, endereço e responsabilidade do local ou instalação proposto envolvido no fabrico ou teste (incluindo bloco (s) e unidade (s). Uma autorização de teste válida ou um certificado de conformidade com as BPF, se aplicável.
2. (S.2.2) Um fluxograma comparativo do local fabrico da SA, intermediários ou material de partida da SA (conforme aplicável) nos locais actuais e propostos e um resumo das diferenças em formato tabelas.
3. (S.4.3) Cópias ou resumos de relatórios de Validação ou de transferência de métodos, que demonstram equivalência dos procedimentos analíticos a serem utilizados no local de teste proposto.

4. (S.4.4) Descrição dos lotes, cópias dos certificados de análise dos lotes (em formato de tabela comparativo) para pelo menos dois lotes da SA em escala piloto, do local do fabrico actualmente aceite e proposto.
5. Secções relevantes da documentação sobre a informação de especificações completas, de acordo os requisitos apresentados na secção 3.2.S das Diretrizes da SADC sobre a submissão de processo de registo em formato do Documento Técnico Comum
6. (P.8.2) Se as características de qualidade da SA forem alteradas de modo a influenciar a estabilidade do PA, deve-se apresentar o compromisso de colocar sob estudos de estabilidade um lote em escala de produção do PA e continuar o estudo durante todo o prazo de validade actualmente aceite e reportar imediatamente quaisquer resultados fora de especificação a ANARME, I.P
7. (S.4.1) Uma cópia das especificações de SA do fabricante do PA.
8. (S.2) Uma declaração do fornecedor do PA pré-qualificado de que a rota de síntese, os materiais, os procedimentos de controlo de qualidade e as especificações da SA e o principal intermediário no processo de fabrico da SA (se aplicável) são o mesmo que aqueles já aceites.
9. Uma discussão sobre o impacto da nova SA na segurança, eficácia e qualidade do PA.
10. Para SAs de baixa solubilidade, em que a forma polimórfica é diferente ou sempre que o tamanho das partículas for crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade), em que há uma diferença significativa na distribuição do tamanho das partículas em comparação com o lote usado no lote biológico, deve-se providenciar evidências de que as diferenças não afectam a qualidade e biodisponibilidade do PA.
11. Certificados de análise para pelo menos um lote de material de partida da SA ou intermediário (conforme aplicável) emitido pelo novo fornecedor e pelo fabricante da SA. Análise comparativa de lotes da SA final fabricada usando o material inicial da SA ou intermediário (conforme aplicável) da nova fonte e de uma fonte previamente aceite. Para uma fonte alternativa de material de partida derivado de plantas, o controle de resíduos de pesticidas deve ser apresentado. Isso pode ser na forma de uma declaração do fornecedor de material de partida de que nenhum pesticida é usado durante o crescimento do material vegetal ou de fornecer os resultados da triagem de pesticidas a partir de um lote do material de partida.
12. Uma análise do impacto da mudança de fornecedor com relação à necessidade de estudos de estabilidade da SA e o compromisso de realizar esses estudos, se (aplicável).

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
11	Alteração ou adição de um bloco ou unidade de fabrico em um local actualmente aceite para o fabrico da SA	1-5	1–4	NI

Condições a serem cumpridas

1. A SA não é estéril.
2. O bloco ou unidade de fabrico da SA é actualmente aceite.
3. O mesmo sistema de qualidade abrange as unidades ou blocos actualmente aceites e proposto.
4. Para SAs de baixa solubilidade, não há alteração na forma polimórfica e sempre que o tamanho de partícula é crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade), não há alteração significativa na distribuição do tamanho de partícula em comparação com o lote de SA usado na preparação do lote biológico.
5. Nenhuma alteração na rota de síntese, procedimentos de controlo de qualidade e especificações da SA e intermediário no processo de fabrico da SA. (se aplicável). São aceitáveis pequenas alterações no equipamento.

Documentação necessária
1. (S.2) Uma declaração do fornecedor do PA de que a rota de síntese, os procedimentos de controlo de qualidade e as especificações da SA e o principal (último) intermediário no processo de fabrico da SA (se aplicável) são os mesmos que já aceites. 2. (S.2.1) Nome, endereço e responsabilidade do local ou instalação de produção proposto envolvido na fabrico e/ou teste (incluindo bloco (s) e unidade (s)). Uma autorização de fabrico e / ou teste válida e um certificado de conformidade com as BPF, se disponível. 3. (S.4.4) Descrição dos lotes, cópias dos certificados de análise e dados da análise do lote (em formato tabela comparativa) para pelo menos dois lotes (em escala piloto no mínimo) da SA das unidades ou blocos actualmente aceites ou propostos. 4. (S.2.2) Um resumo das diferenças entre a fabrico e o controle da SA nas unidades ou blocos actualmente aceites e propostos, (se aplicável).

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de Alteração**
12a	Alteração no processo de fabrico da SA	1 3,9	1-2,7	NA
12b.1		1-4,6-9	2-3,10-11	NI
12b2		1-4,6-8,10	2-3,10-11	Amnr
12c		1-4,7	2 3,10-11	Amnr
12d		Nenhuma	1-13	Amr
Condições a serem cumpridas				
1. (S.4.1) Uma cópia das especificações da SA actualmente aceitas (e material de partida e intermediário, se aplicável). 2. (S.4.4) Descrição dos lotes, certificados de análise ou relatório de análise de lotes e resumo dos resultados, em formato de tabela comparativa, de pelo menos dois lotes (escala piloto mínima) fabricados de acordo com os processos atuais e propostos. 3. (S.7.1) Resultados de estabilidade de dois lotes à escala piloto em tempo acelerado ou intermediário, se apropriado, de um mínimo de 3 meses e três meses de testes a longo prazo da SA proposta. Para SAs de baixa solubilidade em que a forma polimórfica foi alterada ou sempre que o tamanho da partícula for crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade) em que haja uma distribuição diferente do tamanho de partícula em comparação com o lote usado no lote biológico, evidência de que as diferenças não afetam o qualidade e biodisponibilidade do PA.				

Descrição da Alteração		**Condições a cumprir**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
13	Alteração dos testes em controlo ou limites requeridos durante o fabrico da SA			
13a	Ajuste de limite em processo	1-3	1	NA
13b	Adição de um novo teste em processo e limite	1,4	1—5	NA
13c	Adição ou substituição de um teste, como resultado de questões de qualidade ou segurança	Nenhuma	1-5,7,8-10	Amnr
13d.1	Exclusão de um teste em processo	1, 5—6	1—3, 6	NA
13d.2		Nenhuma	1—3, 7—10	Amr
13e	Relaxamento dos limites de teste em processo que tenham um efeito significante na qualidade da SA	Nenhuma	1—3, 5, 7—10	Amr

Condições a serem cumpridas
1. A alteração não é decorrente de não conformidades que surgem durante o fabrico, por exemplo. Presença de uma nova impureza não qualificada ou uma alteração nos limites de impureza total. 2. A alteração está dentro dos limites actualmente aceites. 3. O procedimento analítico permanece o mesmo ou as alterações no procedimento analítico são menores. 4. Qualquer novo procedimento analítico não diz respeito a uma nova técnica padronizada ou a uma técnica-padronizada usada de uma maneira nova. 5. 0 parâmetro afetado não é significativo. 6. A alteração não afecta os procedimentos de esterilização de uma SA estéril.
Documentação necessária
1. Uma comparação dos testes de acompanhamento actualmente aceites e propostos. 2. (S.2.2) Fluxograma do (s) processo (s) síntese (s) proposto (s) e uma breve descrição narrativa do (s) processo (s) de fabrico proposto (s). 3. (S.2.4) Informações sobre os controles executados nas etapas críticas do processo de fabrico e sobre os intermediários da SA proposta. 4. Detalhes de qualquer novo método analítico não farmacopéico e dados de validação, quando relevantes. 5. Justificativa para o novo teste e / ou limites em processo. 6. Justificação e / ou avaliação de riscos que demonstrem que o parâmetro não é significativo. 7. (S.2.5) Evidência de estudos de validação de processo e / ou avaliação para esterilização, (se aplicável). 8. (S.3.2) Informações sobre impurezas, (se aplicável). 9. (S.4.1) Cópia das especificações actualmente aceites da SA (e intermediários, se aplicável). 10. (S.4.4) Descrição dos lotes, certificados de análise ou relatório de análise de lotes e resumo dos resultados, em formato de tabela comparativo, de pelo menos dois lotes (escala piloto mínima) para todos os parâmetros de especificação.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
14	Alteração no tamanho do lote da SA ou intermediário envolvendo**:**			
14a	Acima de 10 vezes comparado com o tamanho de lote actual	1-2,4,5	1,3-4	NA
14b.1	Redução da escala	1-4	1, 3—4	NA
14b.2		1-3	1—4	NI
14c	Acima de 10 vezes em comparação com o tamanho do lote actualmente aceite.	1—2, 4, 5	1, 3—4	Amnr
Condições a serem cumpridas				
1. Nenhuma alteração no processo de fabrico, que não seja aquela decorrente de alterações na escala (por exemplo, uso de um tamanho diferente de equipamento). 2. A alteração não afecta a reprodutibilidade do processo de fabrico. 3. A alteração não é decorrente de não conformidades que surgem durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade. 4. A alteração não é relacionada a uma SA estéril. 5. O aumento do tamanho do lote proposto é relativo ao tamanho do lote originalmente aceite ou ao tamanho do lote aceite por uma alteração maior ou menor subsequente.				
Documentação necessária				
1. S.2.2) Uma descrição do processo de fabrico.				

2. (S.2.5) Uma evidência do processo de validação e / ou estudos de avaliação para esterilização, se aplicável
3. (S.4.1) Cópia das especificações actualmente aceites da SA e do intermediário, se aplicável.
4. (S.4.4) Resultados de análise de lote (em formato de tabela) emitidos pelo fabricante do PA para um mínimo de dois lotes, cada um do tamanho de lote actualmente aceite e o tamanho de lote proposto.

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
15	Alteração das especificações ou procedimentos analíticos aplicados aos materiais usados no fabrico da SÅ (matérias-primas, materiais de partida, intermediários de reação, solventes, reagentes, catalisadores etc) envolvendo:			
15a	Ajuste dos limites de especificação	1-3	1—3	NA
15b	Alteração Menor a um procedimento analítico	4—6	2-3	NA
15c	Adição de um novo parâmetro de Especificação e um procedimento analítico correspondente, se necessário	1,6-8	1—3	NA
15d	Supressão de um parâmetro de Especificações ou de um procedimento analítico	1,9	1-4	NA
15e	Adição ou substituição de um Parâmetro de especificação como resultado de um problema de qualidade ou segurança.	Nenhuma	1—3, 5	Amnr
15f	Relaxamento dos limites de especificação actualmente aceites Para solventes, reagentes, catalisadores e matérias-primas	1, 6, 8—9	1, 3—4	NI
15g	Relaxamento dos limites de especificação actualmente aceites para materiais de partida e intermediários da SA que tenham um efeito significante na qualidade	Nenhuma	1—3, 5	Amr

Condições a serem cumpridas

1. A alteração não é decorrente de incumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a não conformidades nos estudos de estabilidade.
2. Qualquer alteração está dentro dos limites actualmente aceites.
3. O procedimento analítico permanece inalterado.
4. O método de análise é baseado na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, alterações no procedimento analítico estão dentro de ajustes permitidos, no comprimento da coluna e em outros parâmetros, mas não incluem alterações além das faixas aceitáveis ou de um tipo diferente de coluna e método).
5. Estudos de validação de acordo com as diretrizes relevantes e que mostre que o procedimento analítico actualizado é pelo menos equivalente ao antigo procedimento.
6. Nenhuma alteração nos limites de impureza total e sem nenhuma impureza nova detectada.
7. Qualquer novo procedimento analítico não diz respeito a uma nova técnica não-padronizada ou a uma técnica-padrão usada de uma maneira nova.
8. A alteração não esta relacionada a uma impureza genotóxica.
9. O parâmetro afectado não é significativo ou o procedimento analítico alternativo foi previamente aceite.

Documentação necessária
1. Tabela comparativa das especificações actuais e propostas. 2. (S.2.3) Informações sobre a qualidade e o controlo dos materiais (matérias-primas, materiais de partida, solventes, reagentes, catalisadores etc) utilizados no fabrico da SA proposta, quando aplicável. 3. (S.2.4) Informações sobre produtos intermediários, se aplicável. 4. Justificação e / ou avaliação de risco mostrando que o parâmetro não é significativo. 5. (S.3.2) Informações sobre impurezas, se aplicável.

3.2.S.4 Controlo da SA pelo fabricante da SA

Descrição da Alteração	**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
16 Alteração de parâmetros de testes, critérios de aceitação, procedimentos analíticos do fabrico da SA que não requerem alteração das especificações da SA no fabrico do PA	1	1–4	NI
Condições a serem cumpridas			
Documentação relevante providenciada pelo fabricante da *SA* para o fabricante do PA, em que não há actualizações consequentes dos parâmetros de testes da SA pelo fabricante do PA, critérios de aceitação, ou procedimentos analíticos são necessários para assegurar o controlo adequado da SA.			
Documentação necessária			
1. (S.4.1) Copia das especificações actuais da SA, datas e assinadas pelo fabricante da SA. 2. (S.4.2) Cópia do resumo dos procedimentos analíticos se um novo procedimento analítico é usado. 3. (S.4.3) Cópia do resumo dos relatórios de validação para um procedimento analítico novo ou revisão, se aplicável. 4. Justificação de que não afecta as especificações de fabrico do PA.			

3.2S.4 Controle da SA pelo fabricante do PA

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de aliteração**
17	Alteração dos parâmetros de teste ou critérios de aceitação das especificações da SA do fabricante, do fabricante do PA, envolvendo:			
17a	Actualização de um parâmetro de teste ou critério de aceitação controlado de acordo uma monografia da farmacopeia reconhecida, como resultado de uma actualização desta monografia para a qual a SA é controlada.	10	1–5	NA
17b.1	Exclusão de um parâmetro do teste	1–2	1, 6	NA
17b.2		Nenhuma	1, 6	NI
17b.3		Nenhuma	1, 6	Amr
17c.1	Adição de um parâmetro do teste	1, 4–8	1–6	NA
17c.2		1, 5–6.	1---6	NI
17c.3		Nenhuma	1–7	Amr

17d.1	Substituição de um parâmetro do teste	1, 5—8	1—6	NI
17d.2		5, 7	1—6	Amnr
17d.3		Nenhuma	1—7	Amr
17e.1	Ajuste de um critério de aceitação	1, 3, 9	1, 6	NA
17f.1	Relaxamento de um critério de aceitação	1, 5—9	1, *6*	NI
17f.2		5, 7	1, 6	Amnr
17f.3		Nenhuma	1, 6—7	Amr

Condições a serem cumpridas

1. A alteração não é decorrente do incumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.
2. O teste excluído demonstrou ser redundante em relação aos demais testes.
3. A alteração está dentro dos parâmetros de aceitação actualmente aceites.
4. Qualquer novo procedimento analítico não esta relacionado a uma técnica nova e não padronizada ou a uma técnica usada de uma maneira nova.
5. Para SAs insolúveis, não há alteração na forma polimórfica e sempre que o tamanho da partícula é crítico (incluindo SAs de baixa solubilidade), não há alteração nos critérios de aceitação da distribuição do tamanho de partícula.
6. Nenhuma impureza adicional for identificada acima dos limites de identificação da ICH.
7. A alteração não esta relacionada ao teste de esterilidade.
8. A alteração não envolve o controlo de uma impureza genotóxica.
9. O procedimento analítico associado permanece o mesmo.
10. Nenhuma alteração é necessária nas especificações de libertação e prazo de validade do PA.

Documentação necessária

1.(S.4.1) Cópia das especificações da SA propostas (do fabricante do PA) datadas e assinadas por pessoal autorizado e uma tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas. Se a alteração tiver resultado de uma actualização das especificações do fabricante da SA, uma cópia das especificações da SA (do fabricante da SA) datada e assinada por pessoal autorizado e uma tabela comparativa das especificações atualmente aceites e propostas;

2.(S.4.2) se novos procedimentos analíticos forem utilizados, deve-se apresentar cópias ou resumos de procedimentos analíticos.

3.(S.4.3) se novos procedimentos analíticos forem utilizados, deve-se apresentar cópia ou resumo dos relatórios de validação ou verificação emitidos pelo fabricante do PA,.

4.(S.4.3) Se é útilizado um procedimento analítico interno e é mencionado do um padrão farmacopéico, deve-se apresentar o resultado que resulta do estudo de equivalência entre os métodos interno e farmacopéico.

5. (S.4.4) Se novos testes e / ou métodos analíticos forem implementados.

6.(S.4.5) Justificação das especificações da SA propostas (parâmetros de teste, critérios de aceitação ou procedimentos analíticos etc).

7.(P.2) Onde ocorreram alterações nos critérios de tamanho de partícula de uma SA insolúvel ou onde o tamanho da partícula é crítico, devem ser fornecidas evidências de que as alterações não afectam as propriedades de libertação *in vitro* e a biodisponibilidade do PA. Em geral, é suficiente apresentar perfis de dissolução comparativos (em três meios cobrindo a faixa fisiológica PH 1,2 ou HCl 0,1 N, 4,5 e 6,8) sem surfactante para um lote de PA fabricado usando SA que atenda aos critérios propostos; um lote de PA fabricado usando SA que atende aos critérios actualmente aceites; e dados do lote do PA usado no estudo de bioequivalência. No entanto, se o meio de dissolução de rotina contiver um surfactante, o requerente deverá consultar as Directrizes da OMS-PQP. Para alterações no polimorfo de uma SA insolúvel.

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
18	Alteração dos procedimentos analíticos usados pelo fabricante do PA, para controlar a SA, envolvendo:			

18a	Alteração de um procedimento analítico como resultado de uma actualização da monografia da farmacopéia reconhecida para a qual a SA é controlada.	Nenhuma	1–3	NA
18b	Alteração de um procedimento analítico *In house* actualmente aceite para um procedimento analítico em uma farmacopeia reconhecida ou do procedimento analítico em uma farmacopeia oficialmente reconhecida para um procedimento analítico em outra farmacopeia reconhecida	Nenhuma	1–4	NI
18c.1	Adição de um procedimento analítico	1–3	1–3	NA
18c.2		3,8	1–3	NA
18c.3		Nenhuma	1–3	Amr
18d.1	Modificação ou substituição de um procedimento analítico	1–6	1–4	NA
18d.2		2–3, 5–6,8	1-4	NA
18d.3		1–3, 5–6	1–4	Amnr
18d.4		5–6,8	1–4	Amnr
18d.5		Nenhuma	1–4	Amr
18e.1	Supressão de um procedimento analítico	6-7	1, 5	NA
18e.2		6,8	1, 5	NI
18e.3		Nenhuma	1, 5	Amr

Condições a serem cumpridas

1. Qualquer novo procedimento analítico que não diz respeito a uma nova técnica não padronizada ou a uma técnica padronizada usada de uma maneira nova.

2. A alteração não é necessária devido ao incumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.

3. Nenhuma nova impureza foi detectada como resultado do uso do novo método analítico.

4. O método de análise é baseado na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, alterações no procedimento analítico estão dentro de ajustes permitidos no comprimento da coluna e em outros parâmetros, mas não incluem alterações atém das faixas aceitáveis ou um tipo diferente de coluna e método) sem detenção de novas impurezas.

5. Estudos comparativos demonstrando que *o* procedimento analítico proposto é pelo menos equivalente ao procedimento analítico actualmente aceite.

6. A alteração não diz respeito ao teste de esterilidade.

7. O procedimento analítico excluído é um método alternativo e é equivalente a um método actualmente aceite.

8. O novo método analítico ou alterado é idêntico ao método usado pelo fabricante da SA.

Documentação necessária

1.(S.4.1) Cópia das especificações da SA propostas, datadas e assinadas pelo pessoal autorizado, e uma tabela comparativa das especificações actualmente aceites e as propostas.

2. (S.4.2) Cópia ou resumo de procedimentos analíticos, se forem utilizados procedimentos analíticos novos ou alterados.

3. (S.4.3) Cópia ou resumo dos relatórios de validação ou verificação emitidos pelo fabricante do PA se forem utilizados procedimentos analíticos novos ou alterados.

4. (S.4.4) Resultados analíticos comparativos que demonstram que os procedimentos analíticos propostos são pelo menos equivalentes aos procedimentos analíticos aceites.

5. (S.4.5) Justificação para a supressão do procedimento analítico.

3.2.5.6 Sistema de embalagem

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
19a1	Alteração no material de embalagem primário (componentes secundários funcionais primários) para armazenamento e transporte da SA	1—2, 3	2-3	NI
19a2		3	1—3	Amnr

Condições a serem cumpridas

1. 0s resultados demonstram que o tipo de embalagem primária proposto é pelo menos equivalente ao tipo de embalagem primária actualmente aceite em relação às suas propriedades relevantes (incluindo resultados de estudos de transporte ou interação e permeabilidade à humidade entre outros).
2. A alteração não esta relacionada a espeito a uma SA estéril.
3. A alteração não é resultado de problemas de estabilidade.

Documentação necessária

1. (S.2.5) Evidências de estudos de validação e / ou avaliação de processos para esteriiização, se diferentes do processo actual.
2. (S.6) Informações sobre a embalagem primária proposta (por exemplo, descrição e especificações) e dados em conformidade com a condição 1.
3. (S.7.1) Resultados de (ou um compromisso de estudar no caso de embalagens equivalentes ou mais protetoras demonstradas) um mínimo de três meses de testes acelerados e intermediários, conforme o caso e três meses de testes a longo prazo SA no tipo de embalagem principal proposto.

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
20	Alteração nas especificações da embalagem primária da SA, para transporte e armazenamento, envolvendo:			
20a	Ajuste de limites de especificações	1-2	1	NA
20b	Adição de um parâmetro de teste	2-3	1-3	NA
20c	Supressão de um parâmetro de teste não crítico	2	1,4	NA

Condições a serem cumpridas

1.A alteração está dentro dos limites actualmente aceites.
2.A alteração não é decorrente incumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.
3.Qualquer novo procedimento analítico não se refere a uma nova técnica não padronizada ou a uma técnica padrão usada de maneira inovadora.

Documentação necessária

1.(S.4.5) Tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas, justificativa das especificações propostas.
2. (S.4.2) Detalhes do método e resumo da validação do novo procedimento analítico.
3. (S.6) Certificado de análise de um lote.
4. Justificação que demonstra que o parâmetro não é crítico.

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação o necessária	Tipo de alteração
21	Alteração de um procedimento analítico na embalagem primária, envolvendo:			

21a Alterações Menores em um procedimento analítico	1–3	1	NA
21b Outras alterações em um Procedimento analítico, incluindo adição ou substituição de um procedimento analítico	2–4	1	NA
21c Supressão de um procedimento analítico	5	2	NA

Condições a serem cumpridas

1. O método de análise é baseado na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, alterações no procedimento analítico estão dentro de ajustes permitidos no comprimento da coluna e em outros parâmetros, mas não incluem variações além dos intervalos aceitáveis ou de um tipo diferente de coluna e método).
2. Estudos de revalidação apropriados de acordo com as diretrizes relevantes.
3. Estudos comparativos indicam que o novo procedimento analítíco é pelo menos equivalente ao procedimento actualmente aceite.
4. Qualquer novo procedimento analítico não diz respeito a uma nova técnica não padronisada ou a uma técnica padrão usada de uma maneira nova.
5. O procedimento analítico excluído é um método alternativo e é equivalente a um método actualmente aceite.

Documentação necessária

1. (S.6) Resultados comparativos de validação que demonstram que os procedimentos actualmente aceites e propostos são pelo menos equivalentes.

2. Justificação da supressão do procedimento analítico.

3.2.S.7 Estabilidade

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
22	Alteração no período de re-teste ou no prazo de validade da SA envolvendo:			
22a	Redução	3	1–2	NI
22b	Extensão	1–2	1–3	Amnr

Condições a serem cumpridas

1. Nenhuma alteração na embalagem primária em contacto directo com a SA ou nas condições recomendadas de armazenamento.
2. Os estudos de estabilidade foram efectuados de acordo com o protocolo de estabilidade actualmente aceite.
3. A alteração não é decorrente de não conformidades que surgem durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.

Documentação necessária

1. (S.7.1) Período de reteste proposto ou prazo de validade, resumo dos testes de estabilidade de acordo com o protocolo actualmente aceite e os resultados dos testes.
2. (S.7.2) Protocolo actualizado de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade e justificação da alteração, se aplicável.
3. (S.7.3) Estudo de estabilidade para sustentar a alteração.

Descrição da Alteração	Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
23 Alterações nas condições de conservação rotuladas da SA envolvendo:			
23a Qualquer alteração nas condições de armazenamento	1	1	Amnr
Condições a serem cumpridas			
1. A alteração não é decorrente incumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade			
Documentação necessária			
1. (S.7.1) Resultados dos testes de estabilidade e / ou compatibilidade para suportar a alteração das condições de conservação.			

3.2.P Produto Acabado (PA)

3.2.P.1 Descrição e composição do PA

Descrição da Alteração	Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
24a Alteração na composição de uma	1—6	2, 4, 7, 9—10	NI
24b solução	Nenhuma	1—10	Amr
Condições a serem cumpridas			
1. O (s) excipiente (s) não afecta a solubilidade e / ou a absorção da SA. 2. O (s) excipiente (s) não funciona como conservante ou intensificador de conservante. 3. Nenhuma alteração nas especificações do (s) excipiente (s) ou do PA. 4. Nenhuma alteração nas características físicas do PA (viscosidade, osmolaridade, PH etc). 5. A alteração não esta relacionada a um PA estéril. 6. Os excipientes são qualitativamente os mesmos. A alteração na quantidade (ou concentração) de cada excipiente está dentro de + 10% da quantidade (ou concentração) de cada excipiente no produto original e pré-qualificado.			
Documentação necessária			
1. Estudos clínicos sustentados ou comparativos de biodisponibilidade ou justificativa para não submissão de um novo estudo de bioequivalência de acordo com as directrizes da SADC sobre bioequivalência. 2. (P.1) Descrição e composição do PA. 3. (P.2) Discussão sobre as componentes do produto proposto (por exemplo, escolha de excipientes, compatibilidade de SA e excipientes, estudos de adequação do sistema de embalagem para o produto alterado). 4. (P.3) Fórmula de lote, descrição do processo de fabrico e controles do processo, controles de etapas críticas e intermediários, protocolo de validação do processo e / ou avaliação. 5. (P.4) Controle de excipientes, se novos excipientes forem propostos. 6. (P.4.5) Se aplicável, um CEP para qualquer novo componente de origem animal susceptível ao risco de EET ou, se aplicável, evidência documentada de que a fonte específica do material de risco de EET foi previamente avaliada por uma ARM da região ICH ou países associados e mostrados em conformidade com o âmbito das directrizes actuais nos países da região ICH ou nos países associados. As seguintes informações devem ser incluídas para cada material: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é derivado, país de origem dos animais de origem e uso do material.			

7. (P.5) Cópias das especificações do PA e das especificações de validade e certificados de análise para um mínimo de dois lotes em escala piloto ou em escala de produção. Se aplicável, estudos para demonstrar que o novo excipiente não interfere nos procedimentos analíticos para o PA.
8. (P.8.1) Resultados dos testes de estabilidade gerados em pelo menos dois lotes em escala piloto ou de produção, com no mínimo 3 meses de testes acelerados (e intermediários, conforme o caso) e 3 meses de testes a longo prazo.
9. (P.8.2) Protocolo actualizado de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade para colocar o primeiro lote em escala de produção de cada potência do produto proposto no programa de estabilidade ao longo prazo *(bracketing* e matriz para várias potencias e componentes de embalagem podem ser se cientificamente justificado).
10. (R.1) Cópias de páginas relevantes de documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como páginas relevantes do documento de produção executado para um lote e confirmação de que não há alterações nos documentos de produção além daqueles destacados.

Descrição da Alteração	**Condições a serem cumpridas**	**Documentação o necessária**	**Tipo de alteração**
25 Alteração no sistema de coloração ou no sistema aromatizante actualmente usado no PA, envolvendo:			
25a Redução ou aumento de um ou mais componentes de coloração ou do sistema aromatizante	1—3, 6-7	1, 4, 6—8	NA
25b Supressão, adição ou substituição de um ou mais componentes de coloração ou do sistema aromatizante	1—7	1—8	NI

Condições a serem cumpridas

1. Nenhuma alteração nas características funcionais da forma farmacêutica, Por exemplo.
tempo de desintegração ou perfil de dissolução.
2. Pequeno ajuste na formulação para manter o peso total foi feito usando um excipiente que actualmente constitui uma parte importante da formulação de PA.
3. As especificações para o PA são actualizadas apenas em relação à aparência, odor e / ou sabor ou, se relevante, exclusão ou adição de um teste para identificação.
4. Qualquer novo componente deve cumprir a secção *3.2.P.4 das Orientações da SADC sobre Submissão de Pedidos de Registo no formato Técnico Comum: parte da qualidade.*
5. Qualquer novo componente não inclui o uso de materiais de origem humana ou animal para os quais é necessária uma avaliação dos estudos de segurança viral, ou está em conformidade com as actuais *Diretrizes da OMS sobre encefalopatias espongiformes transmissíveis em relação a produtos biológicos e farmacêuticos ou à Nota da EMA para obter orientação sobre como minimizar o risco de transmissão de agentes de encefalopatia espongiforme animal através de medicamentos humanos e veterinários* ou um guia equivalente da região ICH e dos países associados.
6. Para produtos pediátricos, a alteração não requer a apresentação de resultados de estudos de palatabilidade.
7. A alteração não é resultado de problemas de estabilidade e / ou não deve resultar em potenciais não confomidades de segurança, ou seja, diferenciação entre pontos fortes.

Documentação necessária
1. Amostra do PA. 2. (P.2) Discussão sobre os componentes do PA (por exemplo, compatibilidade da SA e composição qualitativa do sistema de coloração ou aromatizante, se adquirido como uma mistura, com especificações, se relevante). 3. (P.4.5) Um CEP para novo componente de origem animal susceptível ao risco de EET ou, quando aplicável, evidência documentada de que a fonte específica do material de risco de EET foi previamente avaliada por uma ARM na região ICH ou associada mostrados em conformidade com o âmbito das diretrizes actuais nos países da região ICH ou nos países associados. As seguintes informações devem ser incluídas para cada material: nome do fabricante, espécie e tecidos dos quais o material é derivado, país de origem dos animais de origem e uso do material. 4. (P.5) Cópias das especificações actualizadas da libertação do PA e do prazo de validade e certificados de análise para um mínimo de dois lotes em escala piloto ou em escala de produção. 5. (P.5.3) Se aplicável, estudos para demonstrar que o novo excipiente não interfere nos procedimentos analíticos do PA. 6. (P.8.1) Resultados dos testes de estabilidade obtidos em pelo menos dois lotes em escala piloto ou de produção, com no mínimo 3 meses de testes acelerados (e intermediários, conforme o caso) e 3 meses de testes a longo prazo. 7. (R.1) Cópias das secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como das páginas relevantes dos documentos de produção executados para um lote e confirmação de que não há alterações nos documentos de produção além daqueles destacados. 8. Informações actualizadas do produto, se aplicável.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
26	Alteração no peso de revestimentos de comprimidos ou cápsulas envolvendo:			
26a	PAs orais de libertação imediata	1-3	2-5	NA
26b	PAs gastrorresistente de libertação modificada ou prolongada	Nenhuma	1-5	Amr

Condições a serem cumpridas
1. Os perfis de dissolução multiponto *in vitro* da versão proposta do produto (determinados no meio de libertação de rotina em pelo menos dois lotes de escala piloto ou de produção) são semelhantes aos perfis de dissolução do lote biológico. 2. O revestimento não é um factor crítico para o mecanismo de libertação. 3. As especificações do PA são actualizadas apenas em relação ao peso e dimensões, se aplicável.

Documentação necessária
1. Justificação para a não apresentação de um novo estudo de bioequivalência de acordo com as directrizes actuais da SADC sobre bioequivalência/biodisponibilidade. 2. (P.2) Perfis comparativos de dissolução multiponto *in vitro* no meio de libertação de rotina (ou meio), em pelo menos dois lotes de escala piloto ou de produção do produto proposto versus o lote biológico. 3. (P.5) Cópias das especificações actualizadas da libertação do PA e do prazo de validade e certificados de análise para um mínimo de um lote em escala piloto ou em escala de produção. 4. (P.8.1) Resultados dos testes de estabilidade obtidos em pelo menos um lote em escala piloto ou de produção com no mínimo 3 meses de testes acelerados (e intermediários, conforme o caso) e 3 meses de testes a longo prazo. 5. (R.1) Cópias das secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como das páginas relevantes dos documentos de produção executados para um lote e confirmação de que não há alterações nos documentos de produção além daqueles destacados.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
27. Alteração na composição de uma forma farmacêutica oral e, de libertação imediata, incluindo:				
27a.1	Substituição de um único excipiente por um excipiente comparável a uma concentração semelhante	1—5	1—11	Amnr
27a.2		Nenhuma	1—11	Amr
27b.1	Alterações quantitativas nos excipientes	1—4	1-4, 7—11	Amnr
27b.2		Nenhuma	1—4, 7—11	Amr

Condições a serem cumpridas

1. Nenhuma alteração nas características funcionais da forma farmacêutica.
2. Apenas pequenos ajustes (ver Anexo III) são feitos na composição quantitativa do PA; qualquer pequeno ajuste na formulação para manter o peso total é feito usando um excipiente que actualmente constitui uma parte importante da formulação de PA.
3. Os estudos de estabilidade foram iniciados de acordo com as Directrizes da SADC sobre submissão de pedidos de registo em Documento Técnico Comum: parte da qualidade (com indicação dos números de lote) e parâmetros de estabilidade relevantes foram avaliados em pelo menos duas escalas piloto ou de produção de lotes, dados de estabilidade satisfatórios que abranjam pelo menos três meses estão à disposição do requerente e o perfil de estabilidade é semelhante ao do produto actualmente aceite.
4. O perfil de dissolução do produto proposto, determinado em um mínimo de dois lotes em escala piloto, é semelhante ao perfil de dissolução do lote biológico.
5. A alteração não é resultado de problemas de estabilidade e/ou não resulta em possíveis não conformidades de segurança, ou seja, diferenciação entre potência relacionada.

Documentação necessária

1. Estudos clínicos ou comparativos de biodisponibilidade ou justificativa para não submeter um novo estudo de bioequivalência de acordo com as directrizes actuais da OMS sobre bioequivalência.
2. (P.1) Descrição e composição do PA.
3. (P.2) Discussão sobre os componentes do produto proposto (por exemplo, escolha de excipientes, compatibilidade de SA e excipientes), perfis comparativos de dissolução multiponto *in-vítro* obtidos em pelo menos dois lotes de escala piloto ou de produção da proposta produto e o lote biológico (dependendo da solubilidade e permeabilidade do medicamento, dissolução no meio de liberação de rotina ou em vários meios, cobrindo a faixa fisiológica de pH).
4. (P.3) Fórmula do lote, descrição do processo de fabrico e controles do processo, controles de etapas e intermediários críticos, protocolo de validação do processo.
5. (P.4) Controle de excipientes, se novos excipientes forem propostos.
6. (P.4.5) Se aplicável, um CEP para qualquer novo componente de origem animal susceptível ao risco de EET ou, quando aplicável, evidência documentada de que a fonte específica do material de risco de EET foi previamente avaliada por uma ARM no ICH. Região ou países associados e demonstre estar em conformidade com o escopo das diretrizes actuais nos países da região ICH ou nos países associados. Devem ser incluídas as seguintes informações para cada material: nome do fabricante, espécie e tecidos de onde o material é derivado, país de origem dos animais de origem e seu uso.
7. (P.5) Cópias das especificações do PA e das especificações de validade e certificados de análise para um mínimo de dois lotes em escala piloto ou em escala de produção. Se aplicável, dados para demonstrar que o novo excipiente não interfere nos procedimentos analíticos para o PA.
8. (P.8.1) Resultados dos testes de estabilidade obtidos em pelo menos dois lotes em escala piloto ou de produção, com no mínimo 3 meses de testes acelerados (e intermediários, conforme o caso) e 3 meses de testes a longo prazo.
9. (P.8.2) Protocolo actualizado de estabilidade pós-aceitação e compromisso de estabilidade para colocar o primeiro lote em escala de produção de cada dosagem do produto proposto no programa de estabilidade a longo prazo.
10. (R.1) Cópias de secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como as páginas relevantes dos documentos de produção executados para um lote e a confirmação de que não há alterações nos documentos de produção além daqueles destacados.
11. Informações actualizadas do produto.

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
28	Alteração ou adição de impressões, relevo ou outras marcações, incluindo substituição ou adição de tintas usadas para marcações e alteração na configuração da ranhura envolvendo:			
28a	Alterações nas impressões relevo ou outras marcações	1-3	1-2,5-7	NI
28b	Supressão da ranhura	2—5	1, 5—7	NI
28c.1	Adição da ranhura	2—4	1, 3, 5—7	Amnr
28c.2		Nenhuma	1, 3—7	Amr

Condições a serem cumpridas
1. Que a tinta esteja em conformidade com a secção 3.2.P.4 das *Directrizes da SADC, para a Submissão de Pedidos de Registo no formato Técnico Comum.' parte de qualidade.* 2. A alteração não afecta as características de estabilidade ou desempenho (por exemplo, taxa de liberação) do PA. 3. Alterações nas especificações do PA são necessárias apenas pela alteração na aparência ou na marcação. 4. A adição ou exclusão de uma linha de pontuação de um produto genérico é consistente com uma alteração semelhante no produto comparador. 5. A ranhura não se destina a dividir o PA em doses iguais.
Documentação necessária
1. Amostra do PA. 2. (P.1.) Composição qualitativa da tinta, se adquirida como uma mistura. 3. (P.2) Demonstração da uniformidade das unidades de dosagem das porções dos comprimidos, onde a ranhura se destina a dividir o PA em doses iguais. 4. (P.2) Demonstração da semelhança da taxa de liberação das porções dos comprimidos para produtos de liberação gastro - resistentes, modificados ou prolongados. 5. (P.5) Cópias das especificações actualizadas da libertação do PA e do prazo de validade. 6. (R.1) Cópias das secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como das páginas relevantes da documentação de produção executada para um lote e confirmação de que não há alterações nos documentos de produção além daqueles destacados. 7. Informações actualizadas do produto. Se aplicável.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumprida**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
29	Alteração nas dimensões sem alteração na composição qualitativa ou quantitativa e massa média de:			
29a	Comprimidos, cápsulas, supositórios e drageias, não abrangidos na alteração no. 29b	1-2	2-6	NI
29b	PAs gastro- resistentes, de libertação modificada ou de libertação prolongada e comprimidos com ranhura.	1—2	1—6	Amnr
Condições a serem cumpridas				
1. As especificações do PA são actualizadas apenas em relação às dimensões do PA. 2. Os perfis de dissolução multiponto *in vitro* das versões actuais e proposta do produto (determinados no meio de libertação de rotina, em pelo menos um lote de escala piloto ou de produção) são comparáveis.				
Documentação necessária				
1. Para PAs gastro-resistentes, de modificação ou de libertação prolongada, justificativa para não submeter um novo estudo de bioequivalência de acordo com as directrizes da SADC sobre bioequivalência. Para comprimidos com ranhura, em que a ranhura se destina a dividir o PA em doses iguais, demonstração da uniformidade das porções dos comprimidos. 2. Amostra do PA. 3. (P.2) Discussão sobre as diferenças no (s) processo (s) de fabrico entre os produtos				

actualmente aceites e propostos e o impacto potencial no desempenho do produto.
4. (P.2) Perfis comparativos de dissolução multiponto *in vitro* no meio de libertação de rotina, em pelo menos um lote de escala piloto ou de produção dos produtos actuais e propostos.
5. (P.5) Cópias das especificações actualizadas de libertação do PA e do prazo de validade.
6. (R.1) Cópias das secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como das páginas relevantes da documentação de produção executada para um lote e a confirmação de que não há alterações nos documentos de produção além daqueles destacados.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
30a	Eliminação do solvente / diluente da embalagem	Nenhuma	1-2	Amnr
30b	Adição de solvente / diluente na embalagem	Nenhuma	2-5	Amr

Documentação necessária

1. Justificativa para a exclusão, incluindo uma declaração sobre meios alternativos para obter o solvente / diluente, conforme necessário para o uso seguro e eficaz do produto farmacêutico.
2. Informações actualizadas do produto (RCM, FI e Rotulagem).
3. Duas amostras do produto.
4. Substituição das páginas relevantes do dossiêr conforme as *directrizes da SADC para registo no formato CTD: Parte da qualidade.*
5. Evidência documentada de que o local responsável pelo fabrico do solvente/diluente é devidamente autorizado pela ANARME, I.P ou inspeccionado satisfatoriamente pelos Estados membros da SADC.

3.2 P.3 Fabrico

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
31	Adição ou substituição de um local de fabrico para parte, ou todo processo de fabrico do PA, envolvendo:			
31a	Embalagem secundária de todos os tipos de PAs	2-3	1	NI
31b	Local de embalagem primária de:			
31b.1	PAs sólidos (por exemplo, comprimidos, cápsulas), PAs semi-sólidos (por exemplo, pomadas, cremes) e PAs em soluções líquidas	2—4	1, 8	NI
31b.2	Outros PAs líquidos (suspensões, emulsões)	2-5	1, 5, 8	NI
31c	Local onde ocorrem operações de fabrico, excepto libertação do lote, controle de lote e testes de libertação	1-3,5	1-10	Amnr
31d	Local onde ocorre qualquer operação de fabrico, incluindo libertação de lote, controlo de lote/testes de libertação	1,3,5-6	1-11	Amnr

Condições a serem cumpridas
1. Nenhuma alteração na fórmula do lote, descrição do processo de fabrico e controlo do processo, classe de equipamento e controles de processo, controle das etapas críticas e intermediários ou especificações do PA. 2. Inspecção satisfatória por um país ou estado membro da SADC/ou por uma SRA. 3. Evidência de que o local está autorizado por um órgão competente do país de origem. 4. A alteração não diz respeito a um PA estéril. 5. 0 protocolo de validação está disponível ou a validação do processo de fabrico no novo local foi realizada com êxito em pelo menos três lotes em escala de produção, de acordo com o protocolo actual. 6. A Transferência dos métodos do actual local de testagem para o proposto decorreu em conformidade.
Documentação necessária
1. Evidência de que o local proposto para o fabrico do PA, foi devidamente autorizado por um órgão competente no País de origem, e inspecionado por autoridade de referência. 2. Data e âmbito (com indicação sobre se o âmbito foi, por exemplo, específico do produto ou relacionado a uma forma farmacêutica específica) da última inspecção satisfatória. 3. (P.2) Se aplicável, para formulações semi-sólidas e líquidas nas quais a SA está presente na forma não dissolvida, estudos de validação adequados, incluindo imagem microscópica da distribuição e morfologia do tamanho de partícula. 4. (P.2) Para formas farmacêuticas sólidas, estudos sobre testes comparativos de dissolução no meio de liberação de rotina, com demonstração de similaridade dos perfis de dissolução com os do lote biológico, realizados em um lote em escala de produção, cada um dos locais de fabrico actuais e propostos e comparação com os resultados do lote biológico, com o compromisso de gerar perfis de dissolução em mais dois lotes em escala de produção. 5. (P.3.5) Relatórios de validação de processo ou protocolo (esquema) de validação para três lotes do tamanho de lote proposto, o que inclui dissolução comparativa com os resultados do lote biológico com o cálculo f2 se necessário. 6. (P.5.1) Cópias das especificações de libertação e de validade. 7. (P.5.4) Estudos de análise de lotes em um lote em escala de produção do local proposto e estudos comparativos dos três últimos lotes do local anterior. 8. (P.8.2) Protocolo de estabilidade actualizado pós-aprovação e compromisso de estabilidade para colocar o primeiro lote em escala de produção do PA produzido no novo local no programa de estabilidade ao longo do prazo de validade. 9. (R.1) Documentos de produção executados para um lote do PA fabricado no novo local. 10. Informação actualizada do produto. 11. (P.5.3) Evidência documentada do sucesso na transferência dos procedimentos analíticos do actual local para o proposto.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
33	Alteração no tamanho do lote do PA envolvendo:			
33a	Acima de um factor de 10 vezes em comparação com o lote biológico	1—7	2, 5—6	NI
33b	Redução da escala	1—5	2,6	NA
33c	Mais de 10 vezes em comparação com o lote biológico	1-7	1—7	Amnr

Condições a serem cumpridas
1. A alteração não afecta a reproductibilidade e / ou consistência do produto. 2. A alteração refere-se apenas às formas farmacêuticas orais de libertação imediata e às formas líquidas não esterilizadas. 3. Alterações no método de fabrico e / ou nos controles em processo são apenas aquelas necessárias pela alteração no tamanho do lote, por exemplo uso de equipamentos de tamanhos diferentes. 4. Um protocolo de validação ou a validação de fabrico de três lotes em escala de produção foi realizada com sucesso, de acordo com o protocolo actual de validação. 5. A alteração não é decorrente de eventos inesperados que surgem durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade. 6. A alteração não requer suporte de estudos *in vivo*. 7. O tamanho do lote biológico é pelo menos 100 000 unidades no caso de formas farmacêuticas orais sólidas.
Documentação necessária
1.(P.2) Para formas farmacêuticas sólidas: estudos do perfil de dissolução, em meios de libertação de rotina, em pelo menos um lote representativo em escala de produção e comparação dos estudos com os resultados do lote biológico e um lote em escala de produção do tamanho anterior do lote. 0s estudos dos próximos dois lotes completos em escala de produção devem estar disponíveis mediante solicitação e devem ser reportados se não atenderem aos requisitos de similaridade do perfil de dissolução (f2). Para formas de dosagem semi-sólidas (por exemplo, loções, géis, cremes e pomadas), contendo a SA na forma dissolvida ou não dissolvida, os estudos comparativos in vitro sobre difusão da membrana (teste de liberação da membrana) devem ser enviados ou estar disponíveis. 2. (P.3.5) Relatórios de validação de processo para três lotes do tamanho de lote proposto ou protocolo de validação. 3. (P.5.1) Cópias das especificações de libertação e de validade. 4. (P.5.4) Estudos de análise de lote (em formato tabela comparativa) em pelo menos um lote em escala de produção fabricado para os tamanhos de lote actualmente aceites e propostos. 0s estudos de lote nos próximos dois lotes completos em escala de produção devem estar disponíveis mediante solicitação e devem ser reportados imediatamente pelo fornecedor do produto, se estiverem fora das especificações (com ação corretiva proposta). 5. (P.8.2) Protocolo actualizado de estabilidade pós-aprovação (aprovado por pessoal autorizado) e compromisso de estabilidade para colocar o primeiro lote em escala de produção de cada potência na escala proposta no programa de estabilidade ao longo do prazo. 6. (R.1) Cópias das secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como das páginas relevantes da documentação de produção executada para um lote (se fabricado conforme exigido pela documentação 4) (acima) e confirmação de que não há alterações nos documentos de produção que não sejam os destacados. 7. Sustentar os estudos clínicos ou comparativos de biodisponibilidade ou justificativa para não submeter um novo estudo de bioequivalência de acordo com as *diretrizes atuais da SADC sobre bioequivalência/biodisponibilidade.*

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
34a	Alteração no processo de fabrico do PA	1—9	1—4, 6-7	*NA*
34b		1—3, 5—9	1—7	Amnr
34c	Introdução ou aumento na massa média usada para a SA	1-9	1-8	Amnr

Condições a serem cumpridas
1. A alteração não requer estudos *in vivo*. 2. Nenhuma alteração no perfil qualitativo e quantitativo da impureza ou nas propriedades físico-químicas; os perfis de dissolução são semelhantes aos do lote biológico. 3. Os processos de fabrico dos produtos actualmente aceites e propostos usam os mesmos princípios (por exemplo, uma alteração de granulação húmida para seca, de compressão direta para granulação húmida ou seca ou vice-versa seria considerada uma alteração no princípio de fabrico), o mesmo processamento intermediários e não há alterações em nenhum solvente de fabrico usado no processo. 4. As mesmas classes de equipamentos, procedimentos operacionais, controles em processo (sem ampliação ou exclusão de limites) são usadas para os produtos actualmente aceites e propostos; nenhuma alteração nos parâmetros críticos do processo. 5. Nenhuma alteração nas especificações dos intermediários ou do PA. 6. A alteração não é decorrente de não cumprimento das especificações resultantes de não conformidades ocorridos durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade. 7. A alteração não envolve embalagem ou rotulagem, onde a embalagem primária proporciona uma função de medição e / ou administração. 8. A alteração não se refere a um PA gastro-resistente, modificado ou de libertação prolongada. 9. A alteração não afecta os parâmetros de esterilização de uma PA estéril.
Documentação necessária
1. Estudos clínicos ou comparativos de biodisponibilidade ou justificativa para não submeter um novo estudo de bioequivalência de acordo com as actuais *diretrizes da SADC sobre bioequivalência/biodisponibilidade.* 2. (P.2) Discussão sobre o desenvolvimento do processo de fabrico; se aplicável: —teste comparativo *in vitro*, por exemplo. pertis de dissolução multiponto no meio de libertação de rotina para unidades de dosagem sólidas (um lote de produção e dados comparativos de um lote do processo anterior e os resultados do lote biológico; os estudos dos próximos dois lotes de produção devem estar disponíveis mediante solicitação ou se houver especificação externa); - Difusão comparativa da membrana *in vitro* (teste de libertação da membrana) para formas de dosagem semi-sólidas não estéreis contendo SA na forma dissolvida ou não dissolvida (um lote de produção e estudos comparativos de um lote do processo anterior e dos resultados do lote biológico; estudos sobre os próximos dois lotes de produção devem ser enviados ou estar disponíveis mediante pedido); - Imagens microscópicas de partículas para verificar alterações visíveis na morfologia e nos estudos comparativos de distribuição de tamanho de produtos líquidos nos quais a SA está presente na forma não dissolvida. 3. (P.3) Fórmula de lote, descrição do processo de fabrico e controlo de processo, controlo de etapas críticas e intermediários, protocolo de validação de processo e / ou avaliação. 4. (P.5) Especificações e certificado de análise para um lote em escala de produção fabricado de acordo com o processo actualmente aceite e para um lote fabricado de acordo com o processo proposto. 5. (P.8.1) Resultados dos testes de estabilidade gerados em pelo menos dois lotes-piloto (para produtos não complicados, um lote-piloto; o outro pode ser menor) com um mínimo de 3 meses de aceleração (e intermediário, conforme o caso) e 3 meses de testes a longo prazo. 6. (P.8.2) Protocolo actualizado de estabilidade pós-aprovação e compromisso de estabilidade para colocar o primeiro lote em escala de produção do produto proposto no programa de estabilidade a longo prazo. 7. (R.1) Cópias das secções relevantes dos documentos mestre de produção em branco com as alterações destacadas, bem como a documentação de produção executada para um lote e a confirmação de que não há alterações nos documentos de produção actualmente aceites além daqueles destacados. 8. Justificação para a introdução ou aumento da massa média.

Descrição Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
35	Alteração dos testes ou limites em processo aplicados durante a fabrico do PA ou intermediário, envolvendo:			
35a	Ajuste dos limites em processo	1—2, 5	1	NA
35b	Supressão de um teste	2, 4	1, 6	NA
35c	Adição de novos testes e limites	2-3	1—6	NA
35d	Alteração ou substituição de um teste	2-3	1—6	NI
Condições a serem cumpridas				
1.A alteração está dentro dos limites de aceitação. 2.A alteração não é decorrente de não cumprimento das especificações resultantes de não conformidades ocorridos durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade. 3. Qualquer novo teste não diz respeito a uma técnica nova e fora do padrão ou a uma técnica padrão usada de uma maneira nova. 4. 0 teste excluído demonstrou ser redundante em relação aos procedimentos analíticos restantes (por exemplo, cor) e não afecta os atributos críticos de qualidade do produto (por exemplo, uniformidade da mistura, alteração de peso). 5. Nenhuma alteração no procedimento analítico.				
Documentação necessária				
1. (P.5.1) Cópia das especificações em processo propostas, datadas e assinadas por pessoal autorizado e uma tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas. 2. (P.5.2) Cópias ou resumos de procedimentos analíticos, se novos procedimentos analíticos forem utilizados. 3. (P.5.3) Cópias ou resumos de relatórios de validação, se novos procedimentos analíticos forem utilizados. 4. (P.5.3) Quando é utilizado um procedimento analítico interno e é exigido um padrão farmacopéico, resulta de um estudo de equivalência entre os métodos interno e farmacopéico. 5. (P.5.4) Descrição dos lotes, certificados de análise para pelo menos um lote (escala piloto mínima) e resumo comparativo dos resultados, em formato de tabela, para um lote usando métodos actuais e propostos, se novos procedimentos analíticos forem implementado. 6. (P.5.6) Justificação para a adição ou exclusão dos ensaios e limites.				

3.2.P.4 Controlo de excipientes

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
36	Alteração na fonte de um excipiente de um risco de TSE para um material de origem vegetal ou sintética	1	1	NA
Condições a serem cumpridas				
1.Nenhuma alteração nas especificações de libertação e prazo de validade do excipiente e PA				
Documentação necessária				
1. Declaração do fabricante do excipiente, referindo que é inteiramente de origem vegetal ou sintética.				

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
37	Alteração nas especificações ou procedimento analítico para um excipiente envolvendo:			
37a	Exclusão de um parâmetro interno não significativo	2	1—3	NA
37b	Adição de um novo parâmetro de teste ou procedimento analítico	2—3	1—2	NA
37c	Ajuste dos limites de especificação	1-2, 4	1—2	NA
37d	Alteração ou substituição de um procedimento analítico	2—3	1—2	Amnr
Condições a serem cumpridas				
1.A alteração está dentro dos limites actualmente aceites. 2.A alteração não é decorrente de não conformidades das especificações resultantes de não conformidades ocorridos durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade. 3. Qualquer novo procedimento analítico não se refere a uma nova técnica não padronizada ou a uma técnica padrão usada de maneira inovadora. 4. Nenhuma alteração no procedimento analítico.				
Documentação necessária				
1. Justificação para a alteração. 2. (P.5) Tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas, justificativa das especificações propostas e detalhes do procedimento e resumo da validação de qualquer novo procedimento analítico (se aplicável). 3. Justificação para demonstrar que o parâmetro não é crítico.				

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
38	Alteração nas especificações de um excipiente para adequar com uma farmacopeia oficialmente reconhecida	1	1	NA
Condições a serem cumpridas				
1. Nenhuma alteração nas especificações além daquelas necessárias para adequar a farmacopeia (por exemplo, nenhuma alteração na distribuição do tamanho de partícula).				
Documentação necessária				
1. Tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas para o excipiente.				

3.2. P.5 Controlo do PA

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
39a	Alteração do padrão interno reivindicado para o PA por um padrão farmacopéico oficialmente reconhecido	1-3	1-5	NA
39b	Actualização das especificações para atender a uma monografia farmacopeica	Nenhuma	1,3,5	NA

	oficialmente reconhecida como resultado de uma actualização desta monografia na qual o PA é controlado			

Condições a serem Cumpridas

1. A alteração é feita exclusivamente para atender à farmacopeia oficialmente reconhecida.
2. Nenhuma alteração nas especificações que resulte em um impacto potencial no desempenho do PA (por exemplo, teste de dissolução).
3. Nenhuma exclusão ou relaxamento dos testes, procedimentos analíticos ou critérios de aceitação das especificações. Qualquer exclusão ou relaxamento dos testes deve atender às condições de 39a ou 39d e seguir os tipos de relatórios correspondentes.

Documentação necessária

1. (P.5.1) Cópia das especificações de PA propostas datadas e assinadas por pessoal autorizado e uma tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas.
2. (P.5.3) Quando é utilizado um procedimento analítico interno e é revindicado um padrão farmacopéico, resultados de um estudo de equivalência entre os métodos interno e farmacopéico.
3. (P.5.4) Descrição dos lotes, certificados de análise para pelo menos um lote (escala piloto mínima) e resumo comparativo dos resultados em formato de tabela, para um lote usando os procedimentos actuais e propostos caso novos procedimentos analíticos forem implementados.
4. (P.5.6) Justificativa para as especificações de PA propostas.
5. (P.5.3) Demonstração da adequação da monografia para o controlo do PA.

Descrição da Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
40	Alteração nas especificações do PA envolvendo parâmetros de teste e critérios de aceitação:			
40a	Exclusão de um parâmetro de teste	5	1, 6	NA
40b	Adição do parâmetro de teste	2—4, 7	1—6	NA
40c	Ajuste do critério de aceitação	1—2	1, 6	NA
40d	Relaxamento do critério de aceitação	2, 4, 6-7	1, 5—6	NI
40e	Substituição de um parâmetro de teste	2—4, 6-7	1—6	NI

Condições a serem cumpridas

1. A alteração está dentro dos limites actualmente aceites.
2. A alteração não é causada pelo não cumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico, por exemplo, nova impureza não qualificada; mudança nos limites de impureza total ou devido a problemas com os estudos de estabilidade.
3. Qualquer novo procedimento analítico que não se refere a uma nova técnica não padronizada ou a uma técnica padronizada usado de forma inovadora.
4. Nenhuma impureza adicional encontrada acima do limite de identificação da ICH.
5. 0 teste de exclusão demonstrou ser redundante em relação aos demais testes.
6. Alteração nas especificações não afecta a estabilidade e o desempenho do produto.
7. Alteração que não diz respeito ao teste de esterilidade.

Documentação necessária
1. (P.5.1) Cópia das especificações de PA propostas datadas e assinadas pelo pessoal autorizado e uma tabela comparativa das especificações actualmente aceites e as propostas. 2. (P.5.2) Cópias ou resumos de procedimentos analíticos, se forem utilizados novos procedimentos analíticos. 3. (P.5.3) Cópias ou resumos de relatórios de validação, se forem utilizados novos procedimentos analíticos. 4. (P.5.3) Quando é utilizado um procedimento analítico interno *(in-house)* e se faz menção a um padrão farmacopéico, deve-se demonstar os resultados de um estudo de equivalência entre os métodos interno e farmacopéico. 5. (P.5.4) Se forem implementados novos procedimentos analíticos deve-se descrever os lotes, apresentar os certificados de análise para pelo menos um lote (escala piloto) e resumo comparativo dos resultados (em formato de tabela) para o lote usado nos procedimentos actualmente aceites ou propostos. 6. (P.5.6) Justificação para as especificações propostas do PA.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
41	Alteração nos procedimentos analíticos do PA, envolvendo:			
41a	Supressão de um procedimento Analítico	5	1, 6	NA
41b	Adição de um procedimento Analítico	3—4, 6—7	1—5	NA
41c.1	Modificação ou substituição de um procedimento analítico	1—4, 6—7	1—5	NA
41c.2		2—4, 6—7	1—5	Amnr
41d	Actualização do procedimento analítico com uma monografia farmacopéia oficialmente reconhecida, como resultado de uma actualização dessa monografia	Nenhum	1—5	NA
41e	Alteração de um procedimento analítico interno *(in-house)* para um procedimento analítico de uma monografia da farmacopeia oficialmente reconhecida, ou do procedimento analítico de uma monografia da farmacopeia oficialmente reconhecida para um procedimento analítico em outra monografia farmacopéica oficialmente reconhecida	2, 7	1—3, 5	NI

Condições a serem cumpridas
1.O método de análise é baseado na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, alterações no procedimento analítico que está dentro dos ajustes permitidos no comprimento da coluna e em outros parâmetros, mas não incluem alterações além dos intervalos aceitáveis ou de um tipo diferente de coluna ou método), e nenhuma nova impureza é detectada. 2. Estudos comparativos demonstram que o procedimento analítico proposto é pelo menos equivalente ao procedimento analítico actualmente aceite. 3. Qualquer novo procedimento analítico que não se refere a uma técnica nova não padronizada ou a uma técnica padrão usada de maneira inovadora. 4. A alteração não diz respeito ao teste de esterilidade. 5. Exclusão do procedimento analítico e um método alternativo é equivalente a um procedimento analítico actualmente aceite. 6. A alteração não é decorrente pelo não cumprimento das especificações resultantes de não-conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade. 7. Nenhuma nova impureza foi detectada.
Documentação necessária
1. (P.5.1) Cópia das especificações de PA propostas, datadas e assinadas pelo pessoal autorizado e uma tabela comparativa das especificações actualmente aceitas e as propostas. 2. (P.5.2) Cópias ou resumos de procedimentos analíticos, se forem utilizados novos procedimentos analíticos. 3. (P.5.3) Cópias ou resumos de relatórios de validação, se forem utilizados novos procedimentos analíticos. 4. (P.5.3) Quando é utilizado um procedimento analítico interno *(in-house)* e se faz menção a um padrão farmacopéico, deve-se demonstrar os resultados de um estudo de equivalência entre os métodos interno e farmacopéico. 5. (P.5.4) Descrição dos lotes, certificados de análise para pelo menos um lote (escala piloto) e resumo comparativo dos resultados *(em* formato de tabela) para um lote usando os procedimentos analíticos actualmente aceitos e propostos. 6. Justificação da supressão do procedimento analítico, com dados para a comprovação.

3.2.P.7 Material de embalagem

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
42a	Substituição ou adição de um tipo de Material de embalagem primária	1	1—2, 4—6	Amr
42b		Nenhuma	1—ô	Amr
Condições a serem cumpridas				
1. A Alteração não se refere a um PA estéril				
Documentação necessária				

1. Amostras do produto embaladas no novo material de embalagem. 2. (P.2) Dados sobre a compatibilidade do material de embalagem (por exemplo, testes extração, testes de permeabilidade, transmissão de luz) demonstrando protecção equivalente ou superior em comparação com o material de embalagem actual. Para alterações na embalagem funcional, dados para demonstrar o funcionamento da nova embalagem. 3. (P.3.5) Para PAs estéreis, estudos de processos de validação e / ou avaliação. 4. (P.7) Informações sobre o tipo de embalagem primária proposta (por exemplo, descrição, materiais dos componentes da embalagem primária, especificações e resultados dos estudos de transporte, se aplicável). 5. (P.8.1) Resumo e conclusões dos estudos da estabilidade, resultados para um mínimo de dois lotes de escala piloto ou de produção, de 3 meses de testes acelerados (e intermediários, se aplicável) e resultados de 3 meses de testes de longo prazo. Quando aplicável, resultados de estudos de foto-estabilidade. 6. (P.8.2) Protocolo actualizado de estudos de estabilidade pós-aceitação e compromisso de estabilidade para colocar o primeiro lote em escala de produção do produto proposto no programa de estabilidade a longo prazo, a menos que os dados tenham sido fornecidos na documentação solicitada no número 5.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
43	Alteração no tamanho da apresentação da embalagem, envolvendo:			
43a	Alteração no número de unidades (por exemplo, comprimidos, ampolas, etc.) em uma embalagem	1—2	1—3	Amnr
43b.1	Alteração no peso de enchimento ou no volume de enchimento de produtos multidose não parentéricos	1—3	1—3	NI
43b.2		1—2	1—3	Amnr
Condições a serem cumpridas				
1. A alteração é consistente com a posologia e a duração do tratamento aprovados no RCM. 2. Nenhuma alteração no material de embalagem primário. 3. Nenhum aumento no espaço livre ou na relação superfície / volume				
Documentação necessária				
1. Justificativa para o novo tamanho da embalagem, indicando que o novo tamanho é consistente com o regime de dosagem e a duração do uso, conforme aceite no RCM. 2. (P.8.2) Compromisso por escrito de que os estudos de estabilidade serão conduzidos de acordo com as diretrizes da SADC para produtos onde os parâmetros de estabilidade possam ser afectados. Actualização das informações do produto.				

Descrição Alteração	**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
44 Alteração no formato ou nas dimensões da embalagem ou tampa, para:			
44a PAs não estéreis	1—2	1—3	NA
44b PA Estéreis	1—2	1—4	Amnr
Condições a serem cumpridas.			

1 Nenhuma alteração na composição qualitativa ou quantitativa do recipiente e / ou embalagem. 2. A alteração não diz respeito a uma parte fundamental do material de embalagem, que pode afectar a dispensa, o uso, a segurança ou a estabilidade do PA.
Documentação necessária
1. Amostras do produto embalado no novo material de embalagem. 2. (P.7) Informações sobre o material de embalagem proposto (por exemplo, descrição, materiais de fabrico e especificações). 3. (P.8.1) No caso de alterações da espessura de um componente da embalagem ou de PAs estéreis: resumo e conclusões dos estudos de estabilidade, resultados para um mínimo de dois lotes de escala piloto ou de produção, 3 meses de estudos acelerados (e intermediário, se aplicável) e 3 meses de estudos a longo prazo e, quando aplicável, resultados de estudos de foto estabilidade. No caso de uma alteração no espaço livre ou uma mudança na relação superfície/volume para PAs não estéreis, o requerente pode apresentar uma carta compromisso para realização dos estudos acima. 4. (P.3.5) No caso de produtos esterilizados deve-se apresentar evidências de estudos de revalidação. Quando aplicável indicar os números dos lotes utilizados nos estudos de revalidação.

Descrição Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
45	Alteração na composição qualitativa e / ou quantitativa do material de embalagem primário:			
45a	PA (s) sólidos	1–3	1–3	NI
45b	PA (s) semi-sólidos e líquidos	1–3	1–3	Amnr
Condições a serem cumpridas				
1. A alteração de PA estéril. 2. Nenhuma alteração no tipo e material da embalagem (um exemplo de alteração permitida é de *blister* para *blister).* 3. As propriedades relevantes da embalagem proposta são pelo menos equivalentes às do material actualmente aceite.				
Documentação necessária				
1. (P.2) Dados que demonstram a adequação do material de embalagem proposto (por exemplo, teste extraível, transmissão de luz, teste de permeabilidade ao oxigênio, dióxido de carbono e humidade). 2. (P.7) Informações sobre o material de embalagem proposto (por exemplo, descrição, materiais de fabrico e especificações). 3. (P.8.1) Resumo da estabilidade e as conclusões, resultados (ou um compromisso de estudar no caso de embalagens equivalentes ou maís protectoras) um mínimo de dois lotes de escala piloto ou de produção, de 3 meses de aceleração (e intermediário, conforme apropriado) e 3 meses de testes a longo prazo e, quando aplicável, resultados de estudos de foto-estabilidade.				

Descrição Alteração		Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
46	Alteração nas especificações da embalagem primária, envolvendo:			
46a	Ajuste dos limites de especificação	1–2	1	NA
46b	Adição de um parâmetro de teste	2–3	1-2	NA
46c	Exclusão de um parâmetro não crítico	2	1, 3	NA
Condições a serem cumpridas				
1. A alteração está dentro dos limites actualmente aceites. 2. A alteração não é devida ao não cumprimento das especificações resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.				

3. Qualquer novo procedimento analítico que não se refere a uma nova técnica não padronizada ou a uma técnica padrão usada de maneira inovadora.
Documentação necessária
1. (P.7) Tabela comparativa das especificações actualmente aceites e propostas, justificativa das especificações propostas.
2. (P.7) Descrição do procedimento analítico e resumo da validação do novo procedimento analítico.
3. Documentação para demonstrar que o parâmetro não é crítico.

Descrição Alteração	**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
47 Alteração de um procedimento analítico na embalagem primária, envolvendo:			
47a Pequenas alterações a um procedimento analítico.	1 - 3	1	NA
47b Outras alterações à um procedimento analítico incluindo adição ou substituição de um procedimento analítico.	2 - 4	1	NA
47c Supressão de um procedimento analítico.	5	2	NA
Condições a serem cumpridas			
1. O método de análise baseado na mesma técnica ou princípio analítico (por exemplo, alterações no procedimento analítico que estão dentro dos ajustes permitidos no comprimento da coluna e em outros parâmetros, mas não incluem alterações além dos intervalos aceitáveis ou de um tipo diferente de coluna e método). 2. Estudos de revalidação apropriados realizados de acordo com as directrizes relevantes. 3. Estudos comparativos que indicam que o novo procedimento analítico é pelo menos equivalente ao procedimento anterior. 4. Qualquer novo procedimento analítico não diz respeito a uma técnica nova ou não padronizado ou a uma técnica padronizada usada de uma maneira nova. 5. Procedimento analítico excluído é um método alternativo e equivalente a um método actualmente aceite.			
Documentação necessária			
1. (P.7) Descrição do método e resultados comparativos da validação que demonstram que os métodos actualmente aceites e propostos são pelo menos equivalentes. 2. Documentação para demonstrar a equivalência do método excluído e um método actualmente aceite.			

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
48	Alteração em qualquer parte do material de embalagem (primário) que não esteja em contacto com a formulação do PA (por exemplo, cor das tampas, anéis de código de cores nas ampolas ou mudança da proteção da agulha).	1	1–2	NI

Condições a serem cumpridas
1. A alteração de uma parte fundamental do material de embalagem, que afecta a dispensa, uso, segurança ou estabilidade do PA.
Documentação necessária
1. (P.7) Informações sobre o material de embalagem proposto (por exemplo, descrição, materiais de fabrico e especificações). 2. Amostra do PA.

Descrição da Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
49	Alteração de um dispositivo de administração ou medida que não faça parte integrante da embalagem primária (excluindo dispositivos espaçadores para inaladores de doses calibradas), envolvendo:			
49a	Adição ou substituição	1, 2	1–2	NI
49b	Supressão	3	3	NI
Condições a serem cumpridas				
1.O dispositivo de uso proposto foi projetado para fornecer com precisão a dose necessária para o produto em questão, de acordo com a posologia, e os resultados desses estudos disponíveis. 2. O dispositivo proposto é compatível com o PA. 3. O PA pode ser administrado com precisão na ausência do dispositivo.				
Documentação necessária				
1. (P.2) Dados para demostrar exatidão, precisão e compatibilidade do dispositivo. 2. Amostra do dispositivo. 3. Justificativa para a exclusão do dispositivo.				

3.2.P.8 Estabilidade

Descrição Alteração		**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
50	Alteração no prazo de validade do PA (como rotulado na embalagem), envolvendo:			

50a Redução	3	1–3	NI
50b Extensão	1–2	1–3	Amnr
Condições a serem cumpridas			
1. Nenhuma alteração no tipo de embalagem primária, em contacto direto com o PA e nas condições de conservação recomendadas. 2. Os estudos de estabilidade gerados de acordo com o protocolo de estabilidade actualmente aceite. 3. A alteração não é decorrente de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.			
Documentação necessária			
1. (P.5.1) Cópia das especificações do prazo de validade actualmente aceites. 2. (P 8.1) Prazo de validade proposto, resumo dos testes de estabilidade a longo prazo de acordo com o protocolo actualmente aceite e resultados de testes para um mínimo de dois lotes em escala piloto ou de produção por um período suficiente para suportar o prazo de validade proposto. 3. (P.8.2) Protocolo de estabilidade actualizado após autorização, compromisso de estabilidade e justificação da alteração. 4. informação actualizada do produto.			

Descrição Alteração	**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
51 Alteração do prazo de validade do PA (após a primeira abertura ou após reconstituição ou diluição)			
51a Redução	1	1, 3	NI
51b Extensão	Nenhuma	1–3	Amnr
Condições a serem cumpridas			
1. A alteração não é decorrente de não conformidades durante o fabrico ou devido a problemas de estabilidade.			
Documentação necessária			
1. (P 8) Proposta de período em uso, resultados de testes e justificativa de alteração. 2. (P 5.1) Cópia das especificações do prazo de validade do produto acabado, actualmente aceites e, se aplicável, das especificações após diluição ou reconstituição. 3. Informações actualizadas do produto.			

Descrição da Alteração	**Condições a serem cumpridas**	**Documentação necessária**	**Tipo de alteração**
52 Alteração das condições de conservação na rotulagem do PA (como embalado para venda), período de uso do produto ou após reconstituição ou diluição.	1	1–3	Amnr
Condições a serem cumpridas			
1. A alteração não é resultado do não cumprimento das especificações, resultantes de não conformidades durante o fabrico ou devido a não conformidades reforçadas de estabilidade.			

Documentação necessária
(P.8.1) Se aplicável, resultados de testes de estabilidade e / ou compatibilidade para sustentar a alteração nas condições de conservação. 2. (P.8.2) Actualização do protocolo de estabilidade anteriormente aceite, compromisso de estabilidade e justificativa da alteração. 3. Informações do produto actualizadas.

17. Referências

Lei n.° 12/2017, de 8 de Setembro - Lei do Medicamento, vacinas, produtos biológicos e saúde de uso humano.

Decreto n.° 93/2018, de 31 de Dezembro - Regulamento de Autorização de Introdução de medicamentos, vacinas e outros produtos biológicos de uso Humano.

Guidelines on Variations to a Prequalified Product, In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 2013, Annex 3 (WHO Technical Report Series, N.º 981).

EU Guidelines on the details of the various categories ot variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products, 12 December 2008.

Anexo I

Glossário

A

Ajuste: operação destinada a fazer com que um instrumento de medida tenha desempenho compactível com o seu uso, utilizando-se como referência um padrão de trabalho (padrão de controlo).

Alteração de medicamentos: modificação dos termos em que uma Autorização de introdução no mercado foi concedida.

Alterações editoriais: a remoção de texto obsoleto ou redundante, mas não a remoção de parâmetros de especificação ou descrições de fabrico.

Alteração menor: alterações que podem ter efeitos mínimos na segurança, eficácia e qualidade do PA.

Alteração Maior: alterações que podem ter efeitos maiores na segurança geral, na eficácia e qualidade do PA.

C

Controlo em processo: verificação realizada durante o fabrico para monitorar ou ajustar o processo para garantir que o produto final esteja em conformidade com suas especificações.

D

Desvio de qualidade: é o não atendimento dos parâmetros ds qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

E

Embalagem: conjunto de operações, incluindo o acondicionamento e a rotulagem, a que deve ser submetido o produto semi-acabado para se tornar num produto acabado.

Embalagem primária: Acondicionamento que está em contacto directo com o produto e que pode se constituir em recipiente, invólucro ou qualquer outra forma de protecção, removível ou não, destinado manter, cobrir ou empacotar matérias-primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados.

Excipiente: toda a matéria-prima que incluída nas formas farmacêuticas se junta às substâncias activas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as suas propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade.

F

Fabricante: uma empresa que realiza operações como produção, embalagem, ré embalagem, rotulagem e ré etiquetagem de produtos farmacêuticos.

Farmacopeia: é um livro oficial farmacêutico onde se estabelecem os requisitos mínimos de qualidade de substâncias activas, medicamentos, matérias-primas e produtos para a saúde

Farmacopeias oficialmente reconhecidas: as farmacopeias reconhecidas pelos Estados membros da SADC incluem a Farmacopeia Internacional (Ph.Int.), Farmacopeia Europeia (Ph.Eur.), Farmacopeia Britânica (BP), Farmacopeia Japonesa (JP) e Farmacopeia dos Estados Unidos (USP).

L

Lote biológico: o lote do PA usado para estabelecer a bioequivalência ou semelhança com o produto de referência, conforme determinado em estudos de bioequivalência respectivamente.

Lote de escala piloto: o lote de uma SA ou PA fabricado por um procedimento totalmente representativo e simulador que deve ser aplicado a um lote completo em escala de produção. Por exemplo, para formas farmacêuticas orais sólidas, uma escala piloto é geralmente, no mínimo, um décimo da escala completa de produção ou 100.000 comprimidos ou cápsulas, o que for maior, a menos que seja adequadamente justificado.

Lote de produção: lote de uma SA ou PA fabricado em escala de produção usando equipamento de produção em uma instalação de produção, conforme especificado no processo.

M

Matéria-prima: toda substância activa ou inactiva que se emprega na preparação ou fabrico de um medicamento, quer permaneça inalterada, quer se modifique ou desapareça no processo de fabrico do medicamento.

Material de partida do ingrediente farmacêutico ativo (SA): uma matéria-prima, intermediária ou uma SA usada na produção de uma SA e incorporada como um fragmento estrutural significativo na estrutura da SA. Um material inicial da SA pode ser um artigo comercial, um material comprado de um ou mais fornecedores sob contrato ou contrato comercial ou produzido internamente.

Material da embalagem: qualquer material utilizado no acondicionamento de medicamentos, à excepção dos recipientes utilizados no seu transporte e expedição. Consiste, portanto, nos recipientes destinados a conter o produto, a assegurar-lhe protecção e a incluir as informações necessárias ao seu uso. Os materiais de embalagem contribuem para a conservação do produto, sua identificação e boa utilização.

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profiláctica, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

N

Notificações (N): São alterações que podem ter efeitos adversos mínimos ou inexistentes na segurança, eficácia e qualidade do PA.

P

Produto acabado (PA): forma farmacêutica acabada de um produto que passou por todas as etapas de fabrico, incluindo embalagem em seu recipiente final e rotulagem

S

Substância activa: toda a matéria de origem humana, animal, vegetal ou química, à qual se atribui uma actividade apropriada para constituir um medicamento.

T

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: entidade cuja autorização de introdução no mercado foi concedida.

Anexo II

Exemplos de alterações que requerem um novo processo de registo

Descrição Alteração	Condições a serem cumpridas	Documentação necessária	Tipo de alteração
1. Alteração da SA para uma SA diferente 2. Inclusão de uma SA adicional em um produto com várias SAs 3. Remoção de uma SA de um produto com varias SAs 4, Alteração na dosagem e / ou na potencia de uma ou mais SAs 5. Alteração de um produto de libertação imediata para uma forma farmacêutica de libertação prolongada ou retardada ou vice-versa 6. Alteração na forma farmacêutica 7. Alterações na via de administração	Nenhuma	1	Novo processo de Registo
Condições a serem cumpridas			
Nenhuma			
Documentação necessária			
1. Novo dossiêr de registo, no formato de Documento Técnico Comum de acordo com os requisitos recomendados pela ANARME, I.P			

Anexo III

Alterações nos excipientes

Excipientes	Percentagem do Excipiente (m/m) do peso total da forma de dosagem alvo
Enchimento	± 5.0
Desintegrantes	
• Amido	±3.0
• Outro	± 1.0
Aglutinante	± 0.5
Lubrificante	
• Estearato de Mg ou Ca	± 0.25
• Outros	±1.0
Deslizantes	
• talco	± 1.0
• outros	± 0.1

Essas percentagens são baseadas na hipótese de que a substância activa no produto acabado é formulada para 100 % da dosagem rotulada. O efeito aditivo total de todas as alterações nos excipientes não deve ser superior a 5,0% em relação ao peso da forma de dosagem (por exemplo, em um produto que consiste em substância activa, lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio, a lactose aumenta 2,5% e a celulose microcristalina diminui 2,5%).

Se um excipiente tiver várias funções (por exemplo, celulose microcristalina como de enchimento e como desintegrante), a faixa conservadora recomendada deve ser solicitada (por exemplo, + 1,0% para celulose microcristalina neste exemplo).
Se uma faixa mais ampla for proposta, justificativa científica e dados de suporte devem ser fornecidos para demonstrar que a faixa mais ampla não afetará a outra função do excipiente.

ANEXO IV

REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRECÇÃO NACIONAL DE FARMÁCIA

FORMULÁRIO PARA SUBMISSÃO DE ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA AIM DE MEDICAMENTOS

Processo n.°: Maputo, ____/____/20__

Classificação: Administrativa ☐
Qualitativa ☐
Segurança/eficácia ☐

Tipos: ☐ Notificação
☐ Anual
☐ Imediata
☐ Alteração Menor
☐ Alteração Maior

1. DETALHES DO REQUERENTE	
Nome da Empresa:	
Edifício/Rua/Cidade/País:	Código Postal:
Número de Telefone:	Número de Fax:
Website e e-mail da Empresa:	
Nome e assinatura do Director Técnico:	
2. **DETALHES DO (S) MEDICAMENTO (S)**	
Nome do (s) medicamento (s) (comercial e genérico):	
N.° de Registo:	
Forma farmacêutica e dosagem:	

Apresentação:
Código do FNM / Código ATC:
Validade e condições de conservação:
Nome e endereço do fabricante:
3. RESUMO EXPLICATIVO DA (S) ALTERAÇÃO (S)

Situação actual	Situação Proposta

4. ANEXOS
1. Requerimento[1] 2. Comprovativo de pagamento da taxa[2] 3. Documentação de suporte da alteração[3]
I. O requerimento deve ser dirigido ao Ministro da Saúde *2. Diploma Ministerial das taxas de registo de medicamentos em vigor* *3. Consultar as directrizes para submissão de alteração nos termos de AIM"*

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
Amnr	Alteração Menor
Amr	Alteração Maior
ANARME, I.P	Autoridade Nacional Reguladora de Medicamento, Instituto Público
BP	Farmacopeia Britânica
CEP	Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia
CPQ	Comprovativo de Pré-qualificação da substância activa
CTD	Documento Técnico Comum
DMF/SAMF	Arquivo Mestre da SA
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EDOM	Direcção Europeia da Qualidade de Medicamentos
FI	Folheto Informativo
GMP	Boas Práticas de Fabrico
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
JP	Farmacopeia Japonesa
N	Notificação
NI	Notificação Imediata
NA	Notificação Anual
PA	Produto Acabado
OMS	Organização Mundial da Saúde
SRA	Autoridade Reguladora Rigorosa
SADC-ARNs	Autoridades Reguladoras de Medicamentos da Comunidade para o Desenvolvimento da Africa Austral
Ph. Int	Farmacopeia Internacional
Ph. Eur	Farmacopeia Europeia
OIS	Resumo da Informação de Qualidade
OOS	Resumo Geral de Qualidade
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SA	Substância Activa
USP	Farmacopeia Americana
WHO/PQP	Programa de Pré-qualificação da OMS
ARM	Autoridade Reguladora de Medicamentos

Preço — 220,00 MT

IMPRENSA NACIONAL DE MOÇAMBIQUE, E.P.