

## 第29/ISAF/2022號批示

## Despacho n.º 29/ISAF/2022

藥物監督管理局局長根據第35/2021號行政法規《藥物監督管理局的組織及運作》第三條（八）項及第46/2021號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第七十六條第二款的規定，作出本批示。

一、核准《更改中成藥註冊資料的技術要求》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。

二、因適用本批示而產生的疑問，由藥物監督管理局局長作出決定解決。

三、本批示自公佈翌日起生效。

二零二二年四月十三日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件  
(第一款所指者)

更改中成藥註冊資料的技術要求

1. 中成藥註冊資料的更改不得對中成藥的安全性、有效性和質量可控性產生不良影響。註冊持有人應主動開展中成藥上市後研究，實現中成藥全生命周期管理。

2. 中成藥註冊資料更改的類別劃分：

2.1 通知類更改

小更改：指對中成藥的安全性、有效性和質量可控性基本不產生影響的更改或只針對行政資料的更改，但須預先通知藥物監督管理局。

2.2 許可類更改

2.2.1 中更改：指對中成藥的安全性、有效性和質量可控性可能有中等程度影響的更改，在申請時需要提供科學或技術上

Nos termos do disposto na alínea 8) do artigo 3.º do Regulamento Administrativo n.º 35/2021 (Organização e funcionamento do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica) e no n.º 2 do artigo 76.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da Lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), o presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica determina:

1. São aprovadas as «Exigências técnicas para a alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses», constantes do anexo ao presente despacho e que dele faz parte integrante.

2. As dúvidas decorrentes da aplicação deste despacho são resolvidas por decisão do presidente do Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica.

3. O presente despacho entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica,  
aos 13 de Abril de 2022.

O Presidente do Instituto, *Choi Peng Cheong*.

ANEXO

(a que se refere o n.º 1)

Exigências técnicas para a alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses

1. A alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses não deve causar impactos adversos na segurança, eficácia e no controlo da qualidade de medicamentos tradicionais chineses. O titular do registo deve realizar, por iniciativa própria, estudos de pós-comercialização de medicamentos tradicionais chineses, concretizando a gestão de ciclo de vida completa desses medicamentos.

2. A alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses pode ser classificada como:

2.1 Alteração sujeita à notificação

Pequenas alterações: referem-se às alterações que não causam basicamente impactos à segurança, eficácia e controlo da qualidade de medicamentos tradicionais chineses, ou apenas alterações que dizem respeito às informações de natureza administrativa, sendo, no entanto, sujeita à notificação prévia ao Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica (adiante designada por ISAF).

2.2 Alteração sujeita à autorização

2.2.1 Médias alterações: referem-se às alterações que podem causar impactos moderados na segurança, eficácia e no controlo da qualidade de medicamentos tradicionais chineses.

的資料以供審批，且須經藥物監督管理局許可後方可作出。

2.2.2 大更改：指對中成藥的安全性、有效性和質量可控性可能產生重大影響的更改，在申請時需要提供科學或技術上的資料以供審批，且須經藥物監督管理局許可後方可作出。

### 3. 中成藥註冊資料更改申請的規定：

3.1 註冊持有人須填寫並遞交中成藥註冊資料更改的專用表格，並附上相關中成藥註冊資料更改的技術資料。

3.2 每一類中成藥註冊資料更改須按本技術性指示組成部分的附錄I、II及III所述的特定前提條件下進行。

3.3 倘為更改進口中成藥的註冊資料，註冊持有人須提供原產國或地區、又或來源國或地區主管當局發出的載有相同更改的證明文件正本或其經認證的副本。然而，其他國家或地區主管當局的決定對藥物監督管理局的判斷不具任何約束力。

3.4 倘一項中成藥註冊資料更改必然導致其他註冊資料更改時，註冊持有人可將所有更改合併在同一申請中，並僅需繳交一項註冊資料更改費用。相反，藥物監督管理局有權要求註冊持有人適當地對無連帶關係的更改從一份申請中分拆成多份申請。

3.5 藥物監督管理局可因應註冊持有人提交的資料對各項中成藥註冊資料更改的類別重新分類，有關重新分類的決定須通知註冊持有人。註冊持有人須按藥物監督管理局的決定遞交申請以及所需資料。

3.6 倘屬許可類更改（包括中更改及大更改），註冊持有人須在提出申請時承諾更改獲得批准後的實施時間，實施時間原則上最長不得超過獲批之日起六個月，具體以藥物監督管理局批准的更改中成藥註冊資料的實施日期為準。

No momento do pedido, é necessário apresentar informações científicas ou técnicas para efeitos de apreciação e aprovação, e, as alterações só podem ser efectuadas mediante autorização do ISAF.

2.2.2 Grandes alterações: referem-se às alterações que podem causar impactos significativos na segurança, eficácia e no controlo da qualidade de medicamentos tradicionais chineses. No momento do pedido, é necessário apresentar informações científicas ou técnicas para efeitos de apreciação e aprovação, e, as alterações só podem ser efectuadas mediante autorização do ISAF.

3. Disposições reguladoras do pedido de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses

3.1 O titular do registo necessita de preencher e submeter o formulário próprio para o pedido de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses, juntando, para o efeito, as respectivas informações técnicas.

3.2 Cada tipo de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses é efectuada de acordo com os pressupostos específicos constantes dos apêndices I, II e III à presente instrução técnica, do qual fazem parte integrante.

3.3 No caso de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses importados, o titular do registo deve apresentar o original do documento comprovativo ou cópia autenticada de alterações de mesma natureza, emitido pelas autoridades competentes do país ou região de origem, ou do país ou região de procedência. Contudo, as decisões das autoridades competentes de outros países ou regiões não são vinculativas para a tomada de decisões por parte do ISAF.

3.4 Sempre que uma alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses conduzir necessariamente a alteração de outras informações relativas ao registo, o titular do registo pode juntar todas as alterações ao mesmo pedido, pagando apenas uma taxa pela alteração das informações relativas ao registo. Caso contrário, o ISAF tem direito de exigir aos titulares do registo que procedam, de forma adequada, à separação dos pedidos com alterações não conexas em outros pedidos particulares.

3.5 Consoante as informações apresentadas pelo titular do registo, o ISAF pode proceder à reclassificação de tipo de alterações ao registo dos diversos medicamentos tradicionais chineses, devendo a decisão de reclassificação ser notificada ao titular do registo. Entretanto, o titular do registo deve submeter o pedido e as informações necessárias, de acordo com a decisão do ISAF.

3.6 Tratando-se de alteração sujeita à autorização (incluindo as médias e grandes alterações), o titular do registo deve, no momento do pedido, prometer alterar a data de implementação que foi determinada após aprovação, não podendo, em princípio e no máximo, exceder 6 meses a contar da data da sua aprovação, prevalecendo a data de implementação da alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses, aprovada pelo ISAF.

#### 4. 中成藥註冊資料更改的卷宗組成

4.1 《中成藥註冊卷宗技術要求》的技術性指示適用於中成藥註冊資料更改。註冊持有人應按更改的項目提供相應的一般文件、藥學研究資料、藥理毒理學研究資料和臨床研究資料。

4.2 藥物監督管理局尚可因應實際需要，要求註冊持有人在指定期限提交有助於審批申請的其他資料。

4.3 中成藥註冊資料更改卷宗可使用數碼化格式遞交。倘以數碼化格式遞交任何國家或地區主管當局發出的證明文件，註冊持有人須在中成藥註冊資料更改批准前又或相關更改在澳門實施前提供相關證明文件正本或其經認證的副本供藥物監督管理局核實。

#### 5. 中成藥註冊資料更改的審批時間

5.1 小更改——註冊持有人須在澳門特別行政區實施相關更改三十日前通知藥物監督管理局及遞交完整的所需文件。

5.2 中更改——藥物監督管理局自註冊持有人遞交更改註冊資料的申請及完整的所需資料之日起九十日內作出決定。

5.3 大更改——藥物監督管理局自註冊持有人遞交更改註冊資料的申請及完整的所需資料之日起二百四十日內作出決定。

#### 附錄I——屬於小更改的情況

包括但不限於下列情況：

##### 1 更改中成藥行政資料

1.1 更改註冊持有人的名稱、地址或聯絡資料。須提供之文件：

1.1.1 建議的註冊持有人名稱、地址或聯絡資料對照；

4. Instrução do processo de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses

4.1 As instruções técnicas constantes das «Exigências técnicas para o processo de registo de medicamentos tradicionais chineses» são aplicáveis à alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses. O titular do registo deve apresentar documentos gerais correspondentes, informação sobre estudos farmacêuticos, informação sobre estudos farmacológicos e toxicológicos e informação sobre estudos clínicos, consoante as informações que pretende alterar.

4.2 O ISAF pode ainda, de acordo com as necessidades concretas, solicitar a apresentação de outros elementos que contribuam para a apreciação e aprovação do pedido no prazo fixado.

4.3 O processo de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses pode ser apresentado em formato digital. Caso apresente documentos comprovativos, emitidos pelas autoridades competentes de qualquer país ou região, em formato digital, o titular do registo deve apresentar o original ou a cópia autenticada dos mesmos antes da aprovação da alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses, ou antes da implementação das devidas alterações na Região Administrativa Especial de Macau, para efeitos de validação pelo ISAF.

5. Tempo necessário para a apreciação e aprovação do pedido de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses

5.1 Pequenas alterações — O titular do registo necessita de comunicar o facto ao ISAF e apresentar todos os documentos exigidos, no prazo de 30 dias anteriores à implementação das devidas alterações na Região Administrativa Especial de Macau.

5.2 Médias alterações — O ISAF deve tomar decisão no prazo de 90 dias após a submissão, pelo titular do registo, do pedido de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses, bem como das informações completas e necessárias.

5.3 Grandes alterações — O ISAF deve tomar decisão no prazo de 240 dias após a submissão, pelo titular do registo, do pedido de alteração das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses, bem como das informações completas e necessárias.

#### Apêndice I — Situações que correspondem a pequenas alterações

Incluem, mas não se limitam, às seguintes situações:

1. Alteração das informações administrativas de medicamentos tradicionais chineses

1.1 Quando se tratar de alteração do nome, endereço e/ou informações de contacto do titular do registo, é necessário apresentar os seguintes documentos:

1.1.1 Mapa comparativo dos nomes, endereços e/ou informações de contacto propostos para o titular do registo;

1.1.2 遞交第46/2021號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第六十五條第二款（一）項（1）分項至（3）分項所指的資料，如申請人屬製造准照或進出口批發准照持有人，可無須遞交；

1.1.3 更新的包裝、標籤及說明書樣本（倘有）。

1.2 更改進口中成藥境外持有人的名稱、地址或聯絡資料。  
須提供之文件：

1.2.1 原產國或地區、又或來源國或地區主管當局發出的中成藥境外持有人更改名稱、地址或聯絡資料的證明文件正本或經認證的副本；

1.2.2 更新的包裝、標籤及說明書樣本（倘有）。

1.3 更改註冊持有人。須提供之文件：

1.3.1 擬更改的註冊持有人資料，遞交第46/2021號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第六十五條第二款（一）項（1）分項至（3）分項所指的資料，如申請人屬製造准照或進出口批發准照持有人，可無須遞交；

1.3.2 更改前和更改後的持有人雙方就註冊持有人更改的協議；

1.3.3 擬更改的註冊持有人須承諾該中成藥的製藥廠、處方、生產工藝及質量標準等與原中成藥一致；

1.3.4 更新的包裝、標籤及說明書樣本（倘有）。

1.4 更改進口中成藥境外持有人。須提供之文件：

1.4.1 原產國或地區、又或來源國或地區主管當局發出的中成藥境外持有人的證明文件正本或經認證的副本；

1.4.2 由註冊持有人發出聲明，說明有關更改，並聲明中成藥的安全性、有效性及質量以及製藥廠資料維持不變；

1.4.3 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

1.1.2 Documentos referidos nas subalíneas (1) a (3) da alínea 1) do n.º 2 do artigo 65.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), salvo se o requerente for titular da licença de fabrico ou da licença de importação, exportação e venda por grosso;

1.1.3 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados (se tiver).

1.2 Quando se tratar de alteração do nome, endereço e/ou informações de contacto do titular, no exterior, de medicamentos tradicionais chineses objectos de importação, é necessário apresentar os seguintes documentos:

1.2.1 Original ou cópia autenticada do documento comprovativo da alteração do nome, endereço e/ou informações de contacto do titular, no exterior, de medicamentos tradicionais chineses, emitido pelas autoridades competentes do país ou região de origem, ou do país ou região de procedência;

1.2.2 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados (se tiver).

1.3 Quando se tratar de alteração do titular de registo, é necessário apresentar os seguintes documentos necessários:

1.3.1 Relativamente aos dados do titular do registo que pretende alterar, é necessário apresentar os documentos referidos nas subalíneas (1) a (3) da alínea 1) do n.º 2 do artigo 65.º do Regulamento Administrativo n.º 46/2021 (Regulamentação da lei da actividade farmacêutica no âmbito da medicina tradicional chinesa e do registo de medicamentos tradicionais chineses), salvo se o requerente for titular da licença de fabrico ou da licença de importação, exportação e venda por grosso;

1.3.2 Acordo celebrado entre os titulares de registo, antes e depois da alteração da titularidade do registo;

1.3.3 O titular do registo que pretende efectuar alterações necessita de prometer que a fábrica de medicamentos da medicina tradicional chinesa, bem como a prescrição, o artifício de fabrico e as especificações qualitativas sejam consistentes com os dos medicamentos originais;

1.3.4 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados (se tiver).

1.4 Quando se tratar de alteração do titular, no exterior, de medicamentos tradicionais chineses objectos de importação, é necessário apresentar os seguintes documentos:

1.4.1 Original ou cópia autenticada do documento comprovativo da titularidade de medicamentos tradicionais chineses no exterior, emitido pelas autoridades competentes do país ou região de origem, ou do país ou região de procedência;

1.4.2 Declaração prestada pelo titular do registo, descrevendo as devidas alterações, bem como declarando que se mantêm inalterados a segurança, a eficácia, a qualidade de medicamentos tradicionais chineses, bem como os dados sobre a fábrica de medicamento;

1.4.3 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.



|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 更改包裝規格                                         | 2. Alteração das especificações de embalagem                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2.1 更改中成藥獨立包裝的數量。須提供之文件：                         | 2.1 Quando se tratar de alteração da quantidade por unidade de embalagem, é necessário apresentar os seguintes documentos:                                                                                                                                                            |
| 2.1.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；                   | 2.1.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;                                                                                                                                                                                  |
| 2.1.2 更新的包裝、標籤及說明書樣本。                            | 2.1.2 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.                                                                                                                                                                                                            |
| 3 更改包裝、標籤及說明書資料                                  | 3. Alteração das informações contidas na embalagem, rotulagem e folheto informativo                                                                                                                                                                                                   |
| 3.1 更改包裝、標籤或說明書的條碼、分銷商資料、式樣或設計、商標、圖案或語文。須提供之文件：  | 3.1 Quando se tratar de alteração do código de barras nas embalagens, nos rótulos e nos folhetos informativos, ou quando se tratar de alteração dos dados do distribuidor, do modelo ou concepção, da marca, do desenho e do idioma, é necessário apresentar os seguintes documentos: |
| 3.1.1 與已批准的包裝、標籤或說明書對照表，並清晰註明相關更改；               | 3.1.1 Mapa comparativo com as embalagens, rotulagens e/ou folhetos informativos já aprovados, indicando claramente as alterações efectuadas;                                                                                                                                          |
| 3.1.2 由註冊持有人發出的聲明書，指明除所申請的更改外，其他包裝、標籤或說明書內容維持不變； | 3.1.2 Declaração prestada pelo titular do registo, indicando que, para além das alterações requeridas, a embalagem, a rotulagem e os conteúdos constantes do folheto informativo permaneçam inalterados;                                                                              |
| 3.1.3 更新的包裝、標籤及說明書樣本。                            | 3.1.3 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.                                                                                                                                                                                                            |
| 3.2 取消除說明書外的、放置於中成藥包裝內的任何獲許可資料。須提供之文件：           | 3.2 Quando se tratar do cancelamento de quaisquer informações autorizadas, contidas na embalagem de medicamentos tradicionais chineses, com excepção do folheto informativo, é necessário apresentar os seguintes documentos:                                                         |
| 由註冊持有人發出聲明，說明取消除說明書外的、放置於中成藥包裝內的任何獲許可資料的更新情況。    | Declaração prestada pelo titular do registo, descrevendo o estado de actualização do cancelamento de quaisquer informações autorizadas, contidas na embalagem de medicamentos tradicionais chineses, com excepção do folheto informativo.                                             |
| 4 其他資料的更改                                        | 4. Alteração de outras informações                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4.1 更改未披露資料保護的狀況。須提供之文件：                         | 4.1 Quando se tratar de alteração do estado de protecção das informações não divulgadas, é necessário apresentar os seguintes documentos:                                                                                                                                             |
| 由註冊持有人提供理據以說明有關更改的需要及發出聲明，詳細說明未披露資料保護的更新情況。      | Fundamento da necessidade de alteração, apresentado pelo titular do registo, e uma declaração prestada pelo mesmo, no qual descreve, de forma pormenorizada, a situação de actualização do estado de protecção das informações não divulgadas.                                        |
| 4.2 更改專利資料。須提供之文件：                               | 4.2 Quando se tratar de alteração das informações sobre patentes, é necessário apresentar os seguintes documentos:                                                                                                                                                                    |
| 4.2.1 由註冊持有人提供理據以說明有關更改的需要及發出聲明，詳細說明專利資料的更新情況；   | 4.2.1 Fundamento da necessidade de alterações, apresentado pelo titular do registo, e uma declaração prestada pelo mesmo, no qual descreve, de forma pormenorizada, a situação de actualização das informações sobre patentes;                                                        |
| 4.2.2 中成藥專利資料更新的證明文件。                            | 4.2.2 Documento comprovativo da actualização das informações sobre patentes de medicamentos tradicionais chineses.                                                                                                                                                                    |

4.3 更改中成藥在其他國家或地區註冊情況的資料。須提供之文件：

由註冊持有人發出聲明，說明中成藥在其他國家或地區註冊資料的更新情況。

## 附錄II——屬於中更改的情況

包括但不限於下列情況：

### 1 更改生產工藝

1.1 在設備工作原理不變的情況下，因生產設備型號、規模的改變而引起的工藝參數更改；

1.2 僅因生產設備、規模的改變而引起液體物料靜置存放的溫度、時間發生更改，或濃縮、乾燥所需時間等參數發生更改，對指標成分含量、微生物限度等基本不產生影響；

1.3 前處理中，更改粉碎方法或粉碎工藝參數，對出粉率、粉末粒度分佈或指標成分含量等基本不產生影響；

1.4 多種中藥材或中藥飲片單獨粉碎更改為混合後粉碎，或混合粉碎更改為單獨粉碎，且對出粉率、粉末粒度分佈或指標成分含量等不產生明顯影響；

1.5 採用粉末入藥的，中藥材或中藥飲片粉碎粒度的改變（不包括超微粉碎），且對後續成型工藝不產生明顯影響；

1.6 更改中藥材或中藥飲片粉末滅菌方法，對其指標成分含量等不產生明顯影響；

1.7 更改水提取的提取時間、溶媒用量、次數，且對浸膏提取得率、指標成分含量等不產生明顯影響；

1.8 僅更改醇沉或水沉的放置時間，且對所得物中總固體量或指標成分含量等基本不產生影響；

1.9 中藥材或中藥飲片提取揮發油或芳香水後的後續水提工藝中，由藥渣與其他中藥材或中藥飲片合併提取更改為藥渣

4.3 Quando se tratar de alteração das informações relativas à situação de registo de medicamentos tradicionais chineses em outros países ou regiões, é necessário apresentar os seguintes documentos:

Declaração prestada pelo titular do registo, no qual descreve a situação de actualização das informações relativas ao registo de medicamentos tradicionais chineses em outros países ou regiões.

## Apêndice II — Situações que correspondem a médias alterações

Incluem, mas não se limitam, às seguintes situações:

### 1. Alteração do artifício de fabrico

1.1 Alteração dos parâmetros de artifício de fabrico, resultante da mudança de modelo e dimensão do equipamento de fabrico, sem sofrer modificações nos princípios de funcionamento dos equipamentos;

1.2 Alteração dos parâmetros de temperatura e tempo de armazenamento estático de materiais líquidos, ou alteração dos parâmetros de tempo necessário para concentração e secagem, devido apenas à alteração dos equipamentos de fabrico, bem como na sua dimensão de fabrico. Essas alterações não causam basicamente impactos nos indicadores dos teores de substância, nem nos limites microbianos;

1.3 Na fase de pré-tratamento, refere-se à alteração do método de trituração ou à alteração dos parâmetros de artifício de trituração, das quais não causam impactos na taxa de extracção de pó, na distribuição do tamanho de partícula ou nos indicadores dos teores de substância;

1.4 Vários ingredientes medicinais chineses ou porções preparadas da medicina tradicional chinesa, trituradas separadamente, passam a ser trituradas de forma misturada, ou vice-versa, sem impactos evidentes na taxa de extracção de pó, na distribuição do tamanho de partícula ou nos indicadores dos teores de substância;

1.5 Alteração do tamanho de partícula dos ingredientes medicinais chineses ou das porções preparadas da medicina tradicional chinesa, em pó, adoptado na manipulação de medicamento (excluindo a trituração ultramicroscópica), sem impactos evidentes no processo de conformação subsequente;

1.6 Alteração do método de esterilização dos ingredientes medicinais chineses ou das porções preparadas da medicina tradicional chinesa, em pó, sem impactos evidentes nos seus indicadores dos teores de substância;

1.7 Alteração do tempo de extracção de água, das quantidades de utilização dos solventes extraídos, da frequência de extracção, sem impactos evidentes na taxa de obtenção de extractos e nos indicadores dos teores de substância;

1.8 Alteração do tempo de precipitação com etanol ou água, sem impactos evidentes na quantidade total de sólidos adquiridos ou nos indicadores dos teores de substância;

1.9 Dentro dos artifícios de extracção de água, subsequentes à extracção de óleos voláteis ou águas aromáticas nos ingredientes medicinais chineses ou nas porções preparadas da

單獨提取，或藥渣單獨提取更改為與其他中藥材或中藥飲片合併提取；

1.10 更改藥液過濾、濃縮、乾燥方法，對指標成分含量等不產生明顯影響；

1.11 更改丸劑製丸方法，對中成藥的崩解或溶出基本不產生影響，如泛製法、擠出滾圓法、壓製法等之間的相互轉變，或由手工製丸更改為機器製丸；

1.12 更改滴丸滴製過程中配料溫度、滴製溫度、冷凝液溫度或滴距，對指標成分含量等質量基本不產生影響；

1.13 更改普通口服固體製劑成型過程中原輔料的加入順序，對製劑均勻性等質量要求不產生影響；

1.14 更改口服固體製劑成型工藝中乾燥工藝參數，對指標成分含量等基本不產生影響；

1.15 更改膠囊劑填充工藝，如由粉末填充更改為製粒後填充，或由製粒後填充更改為粉末填充；

1.16 增加丸劑、膠囊劑、片劑拋光工序；

1.17 更改揮發油的處理方式，如由噴入更改為 $\beta$ -環糊精包合後加入；

1.18 更改普通口服中藥複方或單方固體製劑的製粒方式，但不影響產品質量；

1.19 更改口服固體製劑成型工藝中乾燥方法，但不影響產品質量；

1.20 非無菌製劑由濕熱滅菌更改為終端無菌灌裝工藝，或增加濕熱滅菌工序，對指標成分含量等基本不產生影響；

1.21 須提供之文件：

1.21.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；

medicina tradicional chinesa, a extracção por combinação dos medicamentos remanescentes com os outros ingredientes medicinais chineses ou com as porções preparadas da medicina tradicional chinesa passa a ser alterada para a extracção baseada unicamente no uso de medicamentos remanescentes, ou vice-versa;

1.10 Alteração do método de filtração, concentração e secagem dos medicamentos líquidos, sem impactos evidentes nos indicadores dos teores de substância;

1.11 Alteração do método de fabrico de pílulas, que basicamente não causa impacto na desintegração ou dissolução de medicamentos tradicionais chineses, por exemplo a variação mútua entre o método genérico, o método de extrusão e esferronização e método de compressão, ou, a alteração do fabrico artesanal de pílulas para o fabrico por máquinas;

1.12 Alteração da temperatura de ingredientes, temperatura de fabrico por gotejamento, temperatura de líquido condensado ou a distância de gotejamento, ocorrida durante o processo de gotejamento para o fabrico de pílula de gota, que basicamente não causa impacto na qualidade, como por exemplo nos indicadores dos teores de substância;

1.13 Alteração da ordem de adição de matérias-primas e excipientes no artifício de conformação de preparados sólidos de administração oral, sem causar impacto nas especificações qualitativas, como por exemplo na sua homogeneidade;

1.14 Alteração dos parâmetros do artifício de secagem que surgem no artifício de conformação de preparados sólidos de administração oral, sem causar impacto nos indicadores dos teores de substância;

1.15 Alteração do artifício de enchimento de cápsulas, por exemplo o enchimento por pulverização passa a ser o enchimento por granulação, ou vice-versa;

1.16 Aumento dos processos de polimento de pílulas, cápsulas e comprimidos;

1.17 Alteração no tratamento do óleo volátil, por exemplo a adição só terá lugar depois de passar a forma de injeção para complexo de inclusão de  $\beta$ -ciclodextrina;

1.18 Alteração do método de granulação de preparados sólidos compostos de medicina tradicional chinesa ou de preparados sólidos com um único ingrediente medicinal chinês, administrados em geral por via oral, sem causar impacto na qualidade dos produtos;

1.19 Alteração do método de secagem usado no artifício de conformação de preparados sólidos de administração oral, sem causar impacto na qualidade dos produtos;

1.20 Alteração do artifício de esterilização a calor húmido dos preparados não estéreis para o artifício de esterilização terminal e enchimento asséptico, ou aumento do processo de esterilização a calor húmido, sem causar impacto nos indicadores dos teores de substância.

1.21 Documentos necessários a apresentar:

1.21.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;

1.21.2 更改工藝資料，包括更改前後對比研究資料和更改後工藝研究資料、驗證資料、批生產紀錄等；

1.21.3 更改前後質量對比試驗研究資料；

1.21.4 更改後連續生產的三批樣品的自檢報告；

1.21.5 穩定性研究資料，包括與更改前產品穩定性情況的比較。

2 更改製劑處方中的輔料

2.1 更改中成藥外觀拋光材料；

2.2 在輔料的型號、級別及質量標準不降低的情況下，更改輔料供應商，不影響中成藥質量和穩定性；

2.3 更改普通口服中藥複方或單方製劑中填充劑、稀釋劑、潤濕劑、潤滑劑、助流劑，以及其他輔料種類或用量，如普通口服中藥複方和單方固體製劑更改為胃溶型薄膜包衣材料、糖衣片更改為胃溶型薄膜包衣片等；

2.4 更改普通口服固體製劑輔料的級別；

2.5 更改香精、色素、矯味劑的種類或用量，但不影響中成藥質量和穩定性；

2.6 增加揮發性成分的包合材料，如 $\beta$ -環糊精；

2.7 更改起局部作用（用於嚴重潰瘍、燒傷等除外）的外用製劑輔料（不包括滲透促進劑）種類或用量；

2.8 須提供之文件：

2.8.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；

2.8.2 更改前後輔料相關情況說明及其質量標準；

2.8.3 製劑處方研究資料；

2.8.4 更改所涉及的生產工藝研究與驗證資料、批生產紀錄等；

1.21.2 Informações relativas às alterações do artifício de fabrico, incluindo as informações sobre estudos comparativos, antes e depois da alteração, as informações sobre estudos de artifício depois da alteração, informações sobre validações, bem como os registos da autorização de fabrico;

1.21.3 Informações sobre estudos de ensaio comparativo da qualidade antes e depois da alteração;

1.21.4 Relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras fabricadas consecutivamente após alteração;

1.21.5 Informações sobre estudos de estabilidade, incluindo a comparação com a situação da estabilidade dos produtos antes da alteração.

2. Alteração dos excipientes na prescrição de preparados

2.1 Alteração dos materiais para polimento da aparência de medicamentos tradicionais chineses;

2.2 Alteração do fornecedor de excipientes, sem redução do número de modelo, classe e especificações qualitativas dos mesmos e sem causar impacto na qualidade e na estabilidade de medicamentos tradicionais chineses;

2.3 Alteração do tipo e quantidades de utilização dos enchimentos, diluentes, hidratantes, lubrificantes, adjuvantes e dos outros excipientes nos preparados compostos da medicina tradicional chinês ou nos preparados com um único ingrediente medicinal chinês, administrados em geral por via oral, por exemplo a alteração dos preparados sólidos compostos da medicina tradicional chinês e dos preparados com um único ingrediente medicinal chinês, administrados em geral por via oral, para materiais revestidos por película solúvel no estômago, a alteração dos comprimidos revestido de açúcar para comprimidos revestidos por película solúvel no estômago, etc.

2.4 Alteração da classe dos excipientes nos preparados sólidos de administração oral;

2.5 Alteração do tipo ou quantidades de utilização de essências, corantes e aromatizantes, sem impacto na qualidade e estabilidade de medicamentos tradicionais chineses;

2.6 Aumento de materiais envolventes contendo substâncias voláteis, como  $\beta$ -ciclodextrina;

2.7 Alteração do tipo e quantidades de utilização de excipientes nos preparados para uso externo (excluindo os promotores osmóticos), que produzem efeitos locais (com exceção de úlceras graves, queimaduras, etc.);

2.8 Documentos necessários a apresentar:

2.8.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;

2.8.2 Descrição da situação dos excipientes, antes e depois da alteração, bem como da sua especificação qualitativa;

2.8.3 Informações sobre estudos de prescrição dos preparados;

2.8.4 Alteração das informações relativas aos estudos e às validações do artifício de fabrico, bem como os registos da autorização de fabrico;



2.8.5 更改前後質量對比試驗研究資料，質量研究工作的試驗資料及文獻資料，質量標準；

2.8.6 更改後連續三批樣品的自檢報告；

2.8.7 穩定性研究資料，包括與更改前產品穩定性情況的比較；

2.8.8 用於兒童的矯味劑、香精、色素等藥用輔料，必要時應提供安全性研究資料；

2.8.9 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

### 3 更改包裝規格

3.1 顆粒劑、丸劑、煎膏劑、糖漿劑等最小包裝裝量的更改。

3.2 須提供之文件：

3.2.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；

3.2.2 更改所涉及的生產工藝研究與驗證資料、批生產紀錄等（倘適用）；

3.2.3 更改前後質量對比試驗研究資料，質量研究工作的試驗資料及文獻資料，質量標準（倘適用）；

3.2.4 更改後連續生產的三批樣品的自檢報告；

3.2.5 穩定性研究資料，包括與更改前產品穩定性情況的對比研究資料。如不涉及包裝材質等的改變，一般可不提供；但如涉及包裝容器空間大小等影響中成藥穩定性的因素，應提供穩定性研究資料；

3.2.6 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

### 4 更改包裝、標籤及說明書資料

4.1 更改或增加除說明書外的、放置於中成藥包裝內的任何資料；

4.2 根據說明書內容更改中成藥包裝標籤相應內容；

2.8.5 Informações sobre estudos de ensaio comparativo da qualidade, antes e depois da alteração; informações sobre ensaios, documentação de referências e especificações qualitativas decorrentes dos estudos sobre a qualidade;

2.8.6 Relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras consecutivas, após alteração;

2.8.7 Informações sobre estudos de estabilidade, incluindo a comparação com a estabilidade dos produtos antes da alteração;

2.8.8 Quando se tratar de excipientes farmacêuticos destinados às crianças, como aromatizantes, essências, corantes, devem ser prestadas as informações sobre estudos de segurança e apresentá-las quando necessário;

2.8.9 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

### 3. Alteração das especificações de embalagem

3.1 Alteração da quantidade mínima de embalagem de granulados, pílulas, creme, xaropes, etc.

3.2 Documentos necessário a apresentar:

3.2.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;

3.2.2 Alteração das informações relativas aos estudos e às validações do artifício de fabrico, bem como os registos da autorização de fabrico (caso aplicável);

3.2.3 Informações sobre estudos de ensaio comparativo da qualidade antes e depois da alteração; informações sobre ensaios, documentação de referências e especificações qualitativas no âmbito dos trabalhos de estudos sobre a qualidade (caso aplicável);

3.2.4 Relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras fabricadas consecutivamente após alteração;

3.2.5 Informações sobre estudos de estabilidade, incluindo a comparação com a estabilidade dos produtos antes da alteração; se não implicar alteração dos materiais de embalagem, etc., as informações podem ser dispensadas, mas se envolver factores como o tamanho do recipiente de embalagem que possa afectar a estabilidade de medicamentos tradicionais chineses, devem ser apresentadas informações sobre estudos de estabilidade;

3.2.6 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

### 4. Alteração das informações contidas na embalagem, rotulagem e folheto informativo

4.1 Alteração ou aumento de quaisquer informações contidas na embalagem de medicamentos tradicionais chineses, com excepção do folheto informativo;

4.2 Alteração dos correspondentes conteúdos contidos na rotulagem e na embalagem de medicamentos tradicionais chineses, de acordo com o conteúdo do folheto informativo;

## 4.3 須提供之文件：

4.3.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；

4.3.2 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

## 5 更改功能主治或適應症

5.1 在中成藥配方不變、給藥途徑和劑型保持一致的情況下，刪除功能主治或適應症；

## 5.2 須提供之文件：

5.2.1 更改功能主治或適應症的目的和依據；

5.2.2 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

## 6 更改適用人群範圍

6.1 在原功能主治範圍基本不變、給藥途徑和劑型保持一致的情況下，刪除適用人群範圍；

## 6.2 須提供之文件：

6.2.1 更改適用人群範圍的目的和依據；

6.2.2 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

## 7 更改包裝材料和容器

7.1 口服固體製劑的包裝材料和容器更改為已在上市口服固體製劑直接接觸中成藥使用，並具有相同或更好保護性能的包裝材料和容器；

7.2 非無菌製劑包裝容器的供應商、尺寸或形狀的更改，但包裝數量、及包裝容器的材料和質量不變；

7.3 非無菌製劑的包裝材料和容器更改為已在相同給藥途徑的液體製劑直接接觸中成藥使用，並具有相同或更好保護性能的包裝材料和容器；

## 7.4 乾燥劑的更改；

7.5 無菌製劑包裝容器的供應商更改，但材質、尺寸、形狀等不變；

## 7.6 須提供之文件：

7.6.1 說明包裝材料更改的原因，並詳細描述更改後的包裝

## 4.3 Documentos necessário a apresentar:

4.3.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;

4.3.2 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

## 5. Alteração das funções ou indicações terapêuticas

5.1 Eliminação das funções e indicações terapêuticas, desde que a fórmula de medicamento tradicional chinês permaneça inalterada, e, a via de administração e a forma farmacêutica sejam idênticas;

## 5.2 Documentos necessários a apresentar:

5.2.1 Objectivos e fundamentos da alteração de funções ou indicações terapêuticas;

5.2.2 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto actualizados.

## 6. Alteração do âmbito de destinatários

6.1 Eliminação de destinatários, desde que o âmbito das funções terapêuticas originais permaneça basicamente inalterado, e, a via de administração e a forma farmacêutica sejam idênticas;

## 6.2 Documentos necessários a apresentar:

6.2.1 Objectivos e fundamentos sobre a alteração do âmbito de destinatários;

6.2.2 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto actualizados.

## 7. Alteração dos materiais de embalagem e dos recipientes

7.1 Alteração dos materiais de embalagem e dos recipientes dos preparados sólidos de administração oral para aqueles que já foram introduzidos no mercado e usados para contactos directos com os medicamentos tradicionais chineses, cujas propriedades protectoras são as mesmas ou até melhores;

7.2 Alteração do fornecedor, tamanho e/ou forma dos recipientes de embalagem dos preparados não estéreis, mas a quantidade de embalagem, bem como os materiais e a qualidade dos recipientes de embalagem mantêm-se inalterados;

7.3 Alteração dos materiais de embalagem e dos recipientes dos preparados não estéreis para aqueles que já foram introduzidos no mercado e usados para contactos directos com os medicamentos tradicionais chineses, designadamente com os preparados em líquido que têm a mesma via de administração, e cujas propriedades protectoras são as mesmas ou até melhores;

## 7.4 Alteração do dessecante;

7.5 Alteração do fornecedor de recipiente de embalagem de preparados estéreis, sem modificar o material, o tamanho, a forma, etc.;

## 7.6 Documentos necessários a apresentar:

7.6.1 Descrição dos motivos da alteração dos materiais de embalagem e descrição pormenorizada do estado dos recipientes;

容器情況。列出更改後包裝材料的質量標準，以及在已上市中成藥中已有使用的依據；

7.6.2 更改前後包裝材料相關特性的對比資料；

7.6.3 如屬液體製劑或無菌製劑，須提供包材相容性、無菌驗證和包裝工藝驗證的資料（倘適用）；

7.6.4 更改後連續三批樣品的自檢報告；

7.6.5 穩定性研究資料，並與更改前中成藥的穩定性情況進行比較；

7.6.6 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

8 更改有效期或儲存條件

8.1 延長中成藥有效期；

8.2 縮短中成藥有效期或嚴格產品儲存條件；

8.3 須提供之文件：

8.3.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；

8.3.2 按照確定的穩定性試驗方案對三批產品進行穩定性研究；

8.3.3 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

9 更改製劑製造場地

9.1 更改非無菌製劑（不包括特殊劑型製劑）的製造場地，但更改前後的生產設備、操作規範、環境條件（如溫度和濕度）、質量控制過程和人員素質等方面一致；

9.2 無菌製劑或特殊劑型製劑在同一製造地址內更改製造場地；

9.3 更改口服固體製劑印字工序場地；

9.4 更改負責中成藥內包裝的場地；

9.5 更改負責中成藥外包裝的場地；

tes de embalagem após alteração. Indicação das especificações qualitativas dos materiais de embalagem após alteração e o fundamento para a sua utilização nos medicamentos comercializados;

7.6.2 Informações comparativas sobre as características relevantes dos materiais de embalagem antes e depois da alteração;

7.6.3 Caso corresponda a preparados líquidos ou preparados estéreis, é necessário apresentar as informações sobre a validação da compatibilidade e da esterilidade dos materiais de embalagem, bem como as informações sobre a validação do artifício de embalagem (caso aplicável);

7.6.4 Relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras consecutivas após alteração;

7.6.5 Informações relativas aos estudos de estabilidade, incluindo a comparação com a estabilidade de medicamentos tradicionais chineses antes da alteração;

7.6.6 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo atualizados.

8. Alteração do prazo de validade ou das condições de armazenamento

8.1 Prorrogação do prazo de validade de medicamentos tradicionais chineses;

8.2 Redução do prazo de validade de medicamentos tradicionais chineses ou restrição das condições de armazenamento de produtos;

8.3 Documentos necessários a apresentar:

8.3.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;

8.3.2 De acordo com o plano de ensaio de estabilidade, realizar estudos sobre a estabilidade dos três lotes de produtos;

8.3.3 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo atualizados.

9. Alteração do local de fabrico de preparados

9.1 Alteração do local de fabrico de preparados não estéreis (excluindo os preparados com forma farmacêutica específica), mas os equipamentos de fabrico, bem como as normas operacionais, as condições ambientais (como a temperatura e a humidade), os processos de controlo de qualidade e a qualidade de pessoal mantêm-se inalterados antes e depois da alteração;

9.2 Alteração do local de fabrico de preparados estéreis ou de preparados com forma farmacêutica específica, dentro do mesmo endereço de fabrico;

9.3 Alteração do local destinado ao processo de impressão dos preparados sólidos de administração oral;

9.4 Alteração do local destinado à embalagem interna de medicamentos tradicionais chineses;

9.5 Alteração do local destinado à embalagem externa de medicamentos tradicionais chineses;

## 9.6 須提供之文件：

9.6.1 比較更改前和更改後的場地生產工藝情況。對更改前後生產設備的性能、工作原理、生產能力、生產廠家及型號進行比較，進行質量風險評估並說明更改前後生產設備與更改的工藝的匹配性；

9.6.2 如屬第9.1點至9.4點的情況，須提供更改所涉及的生產工藝研究與驗證資料、批生產紀錄、更改前後質量對比試驗研究資料、更改後連續生產的三批樣品的自檢報告，以及穩定性研究資料；

9.6.3 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

**附錄III——屬於大更改的情況**

包括但不限於下列情況：

**1 更改適用人群範圍**

1.1 在原功能主治範圍基本不變、給藥途徑和劑型保持一致的情況下，增加或限定適用人群範圍；

**1.2 須提供之文件：**

1.2.1 更改適用人群範圍的目的和依據；

1.2.2 倘涉及藥學資料的更改，應提供相應的藥學研究資料；

1.2.3 藥理毒理學研究資料；

1.2.4 臨床研究資料，倘相關更改已有公開發表的高質量循證醫學證據，可替代部份臨床研究資料；

1.2.5 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

**2 更改功能主治或適應症**

2.1 在中成藥配方不變、給藥途徑和劑型保持一致的情況下，增加功能主治或適應症；

**2.2 須提供之文件：**

2.2.1 更改功能主治或適應症的目的和依據；

## 9.6 Documentos necessários a apresentar:

9.6.1 Comparação do artifício de fabrico em locais novos e antigos. Comparação do desempenho dos equipamentos de fabrico, do princípio do funcionamento, da capacidade produtiva, do fabricante e do modelo de fabrico, antes e depois da alteração, realizando avaliações de riscos de qualidade e descrevendo a compatibilidade entre os equipamentos de fabrico e o artifício de fabrico alterado, antes e depois da alteração;

9.6.2 Caso corresponda às situações referidas no ponto 9.1 a 9.4, é necessário apresentar provas de alteração das informações relativas aos estudos e às validações do artifício de fabrico, bem como os registos da autorização de fabrico, as informações sobre estudos de ensaio comparativo da qualidade antes e depois da alteração; o relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras fabricadas consecutivamente após alteração e as informações relativas aos estudos de estabilidade;

9.6.3 Amostras de embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

**Apêndice III — Situações que correspondem a grandes alterações**

Incluem, mas não se limitam, às seguintes situações:

**1. Alteração do âmbito de destinatários**

1.1 Aumento ou restrição de destinatários, desde que o âmbito das funções terapêuticas originais permaneça basicamente inalterado, e, a via de administração e a forma farmacêutica sejam idênticas;

**1.2 Documentos necessários a apresentar:**

1.2.1 Objectivos e fundamentos sobre a alteração do âmbito de destinatários;

1.2.2 Quando se tratar de alteração de informações farmacêuticas, devem ser apresentadas as correspondentes informações sobre estudos farmacêuticos;

1.2.3 Informações sobre estudos farmacológicos e toxicológicos;

1.2.4 Caso a alteração em causa tenha publicada provas de elevada qualidade sobre a medicina baseada em evidências, essas provas podem substituir parte das informações sobre estudos clínicos;

1.2.5 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

**2. Alteração das funções ou indicações terapêuticas**

2.1 Aumento das funções ou indicações terapêuticas, desde que a fórmula de medicamento tradicional chinês permaneça inalterada, e, a via de administração e a forma farmacêutica sejam idênticas;

**2.2 Documentos necessários a apresentar:**

2.2.1 Objectivos e fundamentos da alteração de funções ou indicações terapêuticas;



2.2.2 倘涉及藥學資料的更改，應提供相應的藥學研究資料；

2.2.3 藥理毒理學研究資料；

2.2.4 臨床研究資料；

2.2.5 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

### 3 更改用法用量

3.1 在功能主治和適用人群範圍及給藥途徑不變的前提下，更改使用劑量、使用方法等；

3.2 須提供之文件：

3.2.1 重點說明更改用法用量的理由和合理性；

3.2.2 倘涉及藥學資料的更改，應提供相應的藥學研究資料；

3.2.3 如更改用法用量涉及到使用劑量增加或療程延長，應提供毒理學試驗資料及文獻資料；

3.2.4 臨床研究資料，倘相關更改已有公開發表的高質量循證醫學證據，可替代部份臨床研究資料；

3.2.5 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

### 4 更改生產工藝

4.1 更改中成藥生產設備；

4.2 提取溶媒和提取方式不變（不同濃度的乙醇視為不同溶媒），其他工藝參數（如提取時間、溶媒用量、次數）的更改；

4.3 醇沉或水沉工藝的主要工藝參數包括由固定值更改為合理範圍，如醇沉或水沉前藥液相對密度、醇沉含醇量或水沉含水量、醇沉或水沉溫度等的改變；

4.4 中藥材或中藥飲片合併提取與分開提取的改變；

4.5 普通口服有效成分或有效部位固體制劑製粒方式的改變；

2.2.2 Quando se tratar de alteração de informações farmacêuticas, devem ser apresentadas as correspondentes informações sobre estudos farmacêuticos;

2.2.3 Informações sobre estudos farmacológicos e toxicológicos;

2.2.4 Informações sobre estudos clínicos;

2.2.5 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

### 3. Alteração do modo e quantidades de utilização

3.1 Alteração da dosagem e do modo de utilização, desde que as funções terapêuticas, o âmbito de destinatários e a via de administração permaneçam inalterados;

3.2 Documentos necessários a apresentar:

3.2.1 Descrição em destaque dos motivos e da racionalidade sobre a alteração dos métodos e quantidades de utilização;

3.2.2 Quando se tratar da alteração de informações farmacêuticas, devem ser apresentadas as correspondentes informações sobre estudos farmacêuticos;

3.2.3 Quando a alteração de métodos e quantidades de utilização implicar o aumento da dosagem ou o prolongamento do tratamento, devem ser apresentadas as informações sobre os ensaios toxicológicos e a respectiva documentação de referência;

3.2.4 Caso a alteração das informações sobre estudos clínicos tenha publicada provas de elevada qualidade sobre a medicina baseada em evidências, essas provas podem substituir parte das informações sobre estudos clínicos;

3.2.5 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

### 4. Alteração do artifício de fabrico

4.1 Alteração dos equipamentos de fabrico dos medicamentos tradicionais chineses;

4.2 Alteração de outros parâmetros (como tempo de extracção, quantidades de utilização de solventes e frequência), desde que a extracção de solventes e o método de extracção permaneçam inalterados (as diferentes concentrações do etanol são consideradas como solventes diferentes);

4.3 Alteração dos valores fixos dos principais parâmetros do artifício de precipitação com etanol ou água para um âmbito razoável, por exemplo a alteração da densidade do medicamento líquido antes da precipitação com etanol ou água, a alteração das quantidades de etanol na precipitação com etanol, a alteração das quantidades de água adicionadas na precipitação com água, a alteração da temperatura na precipitação com etanol ou água;

4.4 Alteração na extracção por combinação e extracção por separação dos ingredientes medicinais chineses ou das porções preparadas da medicina tradicional chinesa;

4.5 Alteração da forma de granulação de preparados sólidos, de administração oral, dos princípios activos ou das fracções efectivas;

4.6 外用製劑等成型工藝方法的改變；

4.7 更改無菌製劑滅菌步驟；

4.8 須提供之文件：

4.8.1 一般需進行全面的研究和驗證工作，證明工藝更改不會對中成藥質量產生重大影響；

4.8.2 應參照中更改中有關生產工藝更改的要求提供相應文件；

4.8.3 藥理毒理學研究資料（倘有）；

4.8.4 臨床研究資料（倘有）。

5 更改製劑處方中的輔料

5.1 中藥成分為澳門特區所用中藥材表的毒性中藥材或現代研究發現有嚴重毒性的普通口服製劑中輔料種類及用量的改變；

5.2 起局部作用（用於嚴重潰瘍、燒傷等除外）的外用製劑中滲透促進劑的種類或用量改變；起局部作用且用於嚴重潰瘍、燒傷等，及起全身作用的外用製劑的輔料（滲透促進劑除外）種類或用量的改變等；

5.3 所用輔料未在相同給藥途徑上市品種中使用過；

5.4 須提供之文件：

5.4.1 應參照中更改中有關更改製劑處方中的輔料的要求提供相應文件；

5.4.2 有效成分或有效部位製成的口服固體製劑應提供溶出度研究資料，必要時應開展生物等效性研究；

5.4.3 有效成分或有效部位製成的製劑、眼用製劑、吸入製劑、外用製劑（如氣霧劑等）、緩釋或控釋等特殊劑型製劑必要時應提供吸收利用相關的研究資料；

5.4.4 根據製劑特點提供非臨床刺激性、過敏性等研究資料；

4.6 Alteração no método do artifício de conformação de preparados para uso externo;

4.7 Alteração das etapas de esterilização dos preparados estéreis;

4.8 Documentos necessários a apresentar:

4.8.1 Em geral, devem ser realizados plenos estudos e trabalhos de validação para provar que a alteração do artifício não causa impacto significativo na qualidade dos medicamentos tradicionais chineses;

4.8.2 Documentos relativos à alteração do artifício de fabrico, tendo como referência as exigências referidas nas médias alterações;

4.8.3 Informações sobre estudos farmacológicos e toxicológicos (se tiver);

4.8.4 Informações sobre estudos clínicos (se tiver).

5. Alteração dos excipientes na prescrição de preparados

5.1 Alteração do tipo e quantidades de utilização dos excipientes nos preparados de administração oral, cujas substâncias medicinais chinesas contenham ingredientes medicinais chineses tóxicos, incluídos na lista de ingredientes medicinais chineses usados na Região Administrativa Especial de Macau, ou nos preparados de administração oral em que tenha sido encontrada toxicidade elevada conforme os estudos modernos;

5.2 Alteração do tipo ou quantidades de utilização dos promotores de permeação nos preparados para uso externo que produzem efeitos locais (excepto quando aplicado em úlcera grave, queimadura, etc.); alteração do tipo ou quantidades de utilização dos excipientes (excepto promotor de permeação) nos preparados para uso externo que produzem efeitos locais quando aplicado em úlceras graves e queimaduras, entre outros, bem como aqueles que produzem efeitos sistémicos;

5.3 Os excipientes utilizados nunca foram utilizados nos produtos comercializados com a mesma via de administração;

5.4 Documentos necessários a apresentar:

5.4.1 Documentos relativos à alteração dos excipientes na prescrição, tendo como referência as exigências referidas nas médias alterações;

5.4.2 Quando se tratar de preparados sólidos, de administração oral, fabricados com princípios activos ou fracções efectivas, devem ser apresentadas as informações sobre estudos da taxa de dissolução, e deve desencadear, em caso de necessidade, estudos de bioequivalência;

5.4.3 Quando se tratar de preparados fabricados com princípios activos ou fracções efectivas, preparados oftálmicos, preparados para inalação, preparados para uso externo (como aerossol), preparados com forma farmacêutica específica, preparados de liberação sustentada ou controlada, devem ser apresentadas, em caso de necessidade, as informações sobre estudos de absorção e utilização;

5.4.4 Informações sobre estudos de irritabilidade e da alergia não clínicas, de acordo com as características dos preparados;

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.4.5 更新的包裝、標籤及說明書樣本。                           | 5.4.5 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.                                                                                                                                                                                           |
| 6 更改中成藥規格                                       | 6. Alteração das especificações de medicamentos tradicionais chineses                                                                                                                                                                                                |
| 6.1 中成藥規格實際發生更改，如片劑片重和大小、膠囊劑裝量的改變，液體製劑藥物濃度的改變等。 | 6.1 Alterações substanciais das especificações dos medicamentos tradicionais chineses, tais como a alteração do peso e tamanho dos comprimidos, alteração da quantidade de envase das cápsulas, alteração da concentração farmacêutica de preparados líquidos, etc.; |
| 6.2 須提供之文件：                                     | 6.2 Documentos necessários a apresentar:                                                                                                                                                                                                                             |
| 6.2.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；                  | 6.2.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;                                                                                                                                                                 |
| 6.2.2 更改所涉及的生產工藝研究與驗證資料、批生產紀錄等；                 | 6.2.2 Alteração das informações relativas aos estudos e às validações do artifício de fabrico, bem como os registos da autorização de fabrico;                                                                                                                       |
| 6.2.3 更改前後質量對比試驗研究資料，質量研究工作的試驗資料及文獻資料，質量標準；     | 6.2.3 Informações sobre estudos de ensaio comparativo da qualidade, antes e depois da alteração; informações sobre ensaios, documentação de referências e especificações qualitativas decorrentes dos estudos sobre a qualidade;                                     |
| 6.2.4 更改後連續生產的三批樣品的自檢報告；                        | 6.2.4 Relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras fabricadas consecutivamente, após alteração;                                                                                                                                                             |
| 6.2.5 穩定性研究資料，包括與更改前產品穩定性情況的對比研究資料；             | 6.2.5 Informações sobre estudos de estabilidade, incluindo a comparação com a situação da estabilidade dos produtos antes da alteração;                                                                                                                              |
| 6.2.6 更新的包裝、標籤及說明書樣本。                           | 6.2.6 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.                                                                                                                                                                                           |
| 7 更改包裝、標籤及說明書資料                                 | 7. Alteração das informações contidas na embalagem, rotulagem e folheto informativo                                                                                                                                                                                  |
| 7.1 更改中成藥說明書中安全性內容，如注意事項、不良反應、禁忌、藥理毒理等相關事項；     | 7.1 Alteração do conteúdo de segurança contido no folheto informativo dos medicamentos tradicionais chineses, incluindo precauções, reacções adversas, contraindicações, farmacologia e toxicologia entre outras informações relevantes;                             |
| 7.2 須提供之文件：                                     | 7.2 Documentos necessários a apresentar:                                                                                                                                                                                                                             |
| 7.2.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；                  | 7.2.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;                                                                                                                                                                 |
| 7.2.2 列表以顯示已獲批准使用的功能主治等內容與建議使用的相關內容之間的區別；       | 7.2.2 Mapa demonstrativo as diferenças entre as funções terapêuticas aprovadas para utilização e as recomendadas para utilização;                                                                                                                                    |
| 7.2.3 與已批准的包裝、標籤及說明書對照表，並清晰註明相關更改；              | 7.2.3 Mapa comparativo com a embalagem, rotulagem e folheto informativo já aprovados, indicando claramente as devidas alterações;                                                                                                                                    |
| 7.2.4 更新的包裝、標籤及說明書樣本；                           | 7.2.4 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados;                                                                                                                                                                                           |
| 7.2.5 更改藥物有效性及安全性資訊的簡述；                         | 7.2.5 Breve descrição sobre a alteração das informações de eficácia e/ou segurança dos medicamentos;                                                                                                                                                                 |
| 7.2.6 註冊持有人發出的聲明書，指出藥學資料維持不變；                   | 7.2.6 Declaração emitida pelo titular do registo, indicando que as informações farmacêuticas se mantêm inalteradas;                                                                                                                                                  |
| 7.2.7 更新的藥理及毒理學研究資料；                            | 7.2.7 Informações actualizadas sobre estudos farmacológicos e toxicológicos;                                                                                                                                                                                         |

## 7.2.8 臨床研究資料。

## 8 更改中成藥質量標準

8.1 更改質量標準主要是指註冊卷宗所載質量標準中檢查、鑒別、含量測定等檢驗項目及其方法或限度/範圍的修訂；

8.2 更改中成藥質量標準應不低於原有的標準；

8.3 更改中成藥質量標準不應降低質量控制水平，對中成藥質量不應產生負面影響；

8.4 須提供之文件：

8.4.1 質量標準更改的原因及詳細更改情況；

8.4.2 標準更改相關的研究資料，以及更改前後的對比研究資料；

8.4.3 更改前後的質量標準；

8.4.4 連續三批樣品的自檢及覆核檢驗報告；

8.4.5 穩定性研究資料。

## 9 更改包裝材料和容器

9.1 對於液體（如合劑）和半固體（如乳膏劑、軟膏劑）製劑，直接接觸中成藥的包裝的聚合材料（如塑膠、橡膠）的更改，且這些更改的聚合材料成分從未在已上市的相同劑型和相同給藥途徑的中成藥中使用過；

9.2 與控制給藥劑量相關的直接接觸中成藥的包裝組件的更改（如定量吸入製劑使用的閥門）；

9.3 對於無菌製劑，任何可能會影響中成藥無菌保障水平的更改；

9.4 去除對中成藥提供額外保護的次級包裝組件（如避光紙盒、防止透水透氣的外包裝），或改變可能影響中成藥質量的次級包裝；

## 7.2.8 Informações sobre estudos clínicos.

## 8. Alteração das especificações qualitativas de medicamentos tradicionais chineses

8.1 A alteração das especificações qualitativas consiste essencialmente na revisão das especificações qualitativas, constantes do processo de registo, para inspecção, identificação, determinação dos teores, etc., bem como na revisão dos respectivos métodos ou limites/âmbitos;

8.2 A alteração das especificações qualitativas dos medicamentos tradicionais chineses não deve ser efectuada de forma a baixar os padrões anteriormente definidos;

8.3 A alteração das especificações qualitativas dos medicamentos tradicionais chineses não deve ser efectuada de forma a baixar o nível de controlo da qualidade, nem deve causar impacto adverso na qualidade dos medicamentos tradicionais chineses;

8.4 Documentos necessários a apresentar:

8.4.1 Motivos da alteração das especificações qualitativas e descrição pormenorizada da alteração a efectuar;

8.4.2 Informações sobre estudos de alteração dos critérios e informações sobre estudos comparativos antes e depois da alteração;

8.4.3 Especificações qualitativas antes e depois da alteração;

8.4.4 Relatório de auto-inspecção e relatório de revisão das inspecções de três lotes de amostras consecutivos;

8.4.5 Informações sobre estudos de estabilidade.

## 9. Alteração dos materiais de embalagem e dos recipientes

9.1 Alteração dos materiais poliméricos (como cremes, pomadas) que entram em contacto directo com a embalagem dos medicamentos tradicionais chineses, designadamente os preparados líquidos (como preparado composto) e os preparados semissólidos (como creme e unguento), e esses materiais poliméricos alterados nunca foram usados nos medicamentos tradicionais chineses comercializados que têm a mesma forma farmacêutica e a mesma via de administração;

9.2 Alteração dos componentes de embalagem que entram em contacto com os medicamentos tradicionais chineses e que relacionam com o controlo da dosagem administrada (por exemplo a válvula utilizada para inalação de determinada quantidade de preparados);

9.3 Para preparados estéreis, qualquer alteração que possa afectar o nível de garantia estéril de medicamentos tradicionais chineses;

9.4 Remoção dos componentes de embalagem secundária que ofereçam protecção adicional aos medicamentos tradicionais chineses (por exemplo caixa à prova de luz, embalagem externa impermeável de água e ao ar ou a alteração de embalagem secundária que possa afectar a qualidade de medicamentos tradicionais chineses);



## 9.5 須提供之文件：

9.5.1 說明包裝材料更改的原因，並詳細描述更改後的包裝容器情況。列出更改後包裝材料的質量標準，以及在已上市產品中已有使用的依據（倘適用）；

## 9.5.2 更改前後包裝材料相關特性的對比資料；

9.5.3 包材相容性、無菌驗證和包裝工藝驗證的研究資料。對於給藥系統裝置發生更改，尚須根據給藥裝置的特點進行相應的研究工作，以證明更改前後給藥劑量準確性保持一致；

## 9.5.4 更改後連續三批樣品的自檢報告；

9.5.5 新包裝中成藥的穩定性研究資料，並與更改前中成藥的穩定性情況進行比較；

## 9.5.6 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

## 10 更改儲存條件

## 10.1 放寬儲存條件。

## 10.2 須提供之文件：

10.2.1 更改的原因、具體情況，說明更改的必要性和合理性；

10.2.2 穩定性試驗資料，須按照確定的穩定性試驗方案對三批產品進行穩定性研究；

## 10.2.3 更新的包裝、標籤及說明書樣本。

## 11 更改製劑製造場地

11.1 無菌製劑或特殊劑型製劑的製造更改至另一不同地址的製造場地。

## 11.2 須提供之文件：

## 11.2.1 需進行與製造過程等相關的全面研究和驗證工作；

11.2.2 參照中更改中有關更改製劑製造場地的要求提供相應文件；

11.2.3 必要時需針對性地提供非臨床安全性研究資料及臨床研究資料。

## 9.5 Documentos necessários a apresentar:

9.5.1 Descrição dos motivos da alteração dos materiais de embalagem e descrição pormenorizada do estado dos recipientes de embalagem após alteração. Indicação das especificações qualitativas dos materiais de embalagem após alteração e o fundamento para a sua utilização nos produtos já comercializados (caso aplicável);

9.5.2 Informações comparativas sobre as características relevantes dos materiais de embalagem antes e depois da alteração;

9.5.3 Informações sobre estudos da validação da compatibilidade e da esterilidade dos materiais de embalagem, bem como as informações sobre estudos da validação do artifício de embalagem. Quando se tratar da alteração dos dispositivos para administração de medicamentos, devem ser realizados estudos correspondentes, de acordo com as características dos referidos dispositivos, de modo a provar a consistência e a exactidão da dosagem administrada, antes e depois da alteração;

9.5.4 Relatório de auto-inspecção de três lotes de amostras consecutivas após alteração;

9.5.5 Informações sobre estudos de estabilidade de medicamentos tradicionais chineses contidos na nova embalagem, e a comparação com a estabilidade dos mesmos antes da alteração;

9.5.6 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

## 10. Alteração das condições de armazenamento

## 10.1 Relaxamento das condições de armazenamento;

## 10.2 Documentos necessários a apresentar:

10.2.1 Motivos e situações concretas que justificam a necessidade e a racionalidade da sua alteração;

10.2.2 Informações sobre ensaio de estabilidade, realizando estudos sobre a estabilidade dos três lotes de produtos de acordo com o plano de ensaio de estabilidade;

10.2.3 Amostras da embalagem, rotulagem e folheto informativo actualizados.

## 11. Alteração do local de fabrico de preparados

11.1 Alteração do local de fabrico de preparados estéreis ou de preparados com forma farmacêutica específica para um endereço diferente;

## 11.2 Documentos necessários a apresentar:

11.2.1 Devem ser realizados plenos estudos e trabalhos de validação inerente ao processo de fabrico;

11.2.2 Documentos relativos à alteração do local de fabrico de preparados, tendo como referência as exigências referidas nas médias alterações;

11.2.3 Prestação, em caso de necessidade, de informações de investigação sobre segurança não clínica e informações sobre estudos clínicos.