

I

(Atti per i quali la pubblicazione è una condizione di applicabilità)

REGOLAMENTO (CE) N. 1084/2003 DELLA COMMISSIONE**del 3 giugno 2003**

relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano⁽¹⁾, e in particolare l'articolo 35, paragrafo 1,

vista la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari⁽²⁾, in particolare l'articolo 39, paragrafo 1,

considerando quanto segue:

- (1) Alla luce dell'esperienza pratica acquisita con l'applicazione del regolamento (CE) n. 541/95 della Commissione, del 10 marzo 1995 concernente lo studio della modifica dei termini di autorizzazione all'immissione sul mercato rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro⁽³⁾, modificato dal regolamento (CE) n. 1146/98⁽⁴⁾, è opportuno semplificare la procedura di modifica dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio.
- (2) È pertanto opportuno modificare alcune delle procedure istituite dal regolamento (CE) n. 541/95, mantenendo tuttavia i principi generali già istituiti che disciplinano tali procedure.
- (3) In seguito all'adozione delle direttive 2001/82/CE e 2001/83/CE che istituiscono, rispettivamente, un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano e ai medicinali veterinari, è opportuno aggiornare i riferimenti alle disposizioni di tali direttive.

(4) Il presente regolamento deve essere applicato anche in futuro all'esame delle domande di modifica dei termini di autorizzazioni all'immissione in commercio concesse a norma della direttiva 87/22/CEE⁽⁵⁾ del Consiglio, abrogata dalla direttiva 93/41/CEE⁽⁶⁾.

(5) È opportuno istituire una procedura di notifica semplificata e rapida, che non richieda una previa valutazione da parte dello Stato membro di riferimento, per consentire l'introduzione di talune modifiche minori che non influenzano la qualità, la sicurezza o l'efficacia approvate del prodotto. Per alcune altre variazioni minori è necessario mantenere tuttavia la fase di valutazione della documentazione da parte dello Stato membro di riferimento.

(6) Nei casi in cui viene mantenuta la procedura di valutazione, lo Stato membro di riferimento deve valutare la domanda per conto di tutti gli Stati membri interessati in modo da evitare la duplicazione del lavoro.

(7) È opportuno classificare le variazioni minori in base alle condizioni da soddisfare per determinare la procedura da seguire; in particolare è necessario definire con precisione per quali variazioni minori non è richiesta una previa valutazione.

(8) È necessario chiarire la definizione di «estensione» dell'autorizzazione all'immissione in commercio, mantenendo tuttavia la possibilità di presentare una domanda separata e completa d'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale che è già stato autorizzato ma con un nome e un riassunto delle caratteristiche del prodotto diversi.

(1) GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

(2) GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1.

(3) GU L 55 dell'11.3.1995, pag. 7.

(4) GU L 159 del 3.6.1998, pag. 31.

(5) GU L 15 del 17.1.1987, pag. 38.

(6) GU L 214 del 24.8.1993, pag. 40.

- (9) È opportuno consentire alle autorità nazionali degli Stati membri di riferimento di ridurre il periodo di valutazione in caso d'urgenza o di prorogare questo periodo in caso di una variazione importante che comporta modifiche sostanziali.
- (10) È opportuno chiarire i tempi della procedura per l'imposizione di provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza da parte dell'autorità competente.
- (11) È necessario introdurre ulteriori chiarimenti circa la revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo; tuttavia, le procedure di cui al presente regolamento non sono applicabili alle modifiche dell'etichettatura o del foglietto illustrativo che non sono una conseguenza della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- (12) Per motivi di chiarezza è opportuno sostituire il regolamento (CE) n. 541/95.
- (13) I provvedimenti di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano e del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Oggetto

Il presente regolamento stabilisce la procedura per l'esame delle notifiche e delle domande di variazione dei termini relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione della direttiva 87/22/CEE, che hanno beneficiato delle procedure di mutuo riconoscimento stabilite dagli articoli 17, 18 e 28, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CEE o dagli articoli 21, 22 e 32, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CEE e che hanno formato oggetto di un rinvio alle procedure di cui agli articoli da 32, 33 e 34 della direttiva 2001/83/CEE o di cui agli articoli da 36, 37 e 38 della direttiva 2001/82/CEE.

Articolo 2

Campo d'applicazione

Il presente regolamento non è applicabile a:

- a) estensioni di autorizzazione all'immissione in commercio che soddisfano le condizioni di cui all'allegato II del presente regolamento;

- b) trasferimenti di un'autorizzazione all'immissione in commercio ad un nuovo titolare;
- c) modifiche dei limiti massimi di residui definiti nell'articolo 1, paragrafo 1, lettera b) del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio ⁽¹⁾.

Le estensioni di cui al lettera a) del primo paragrafo sono esaminate conformemente alla procedura di cui all'articolo 17 della direttiva 2001/83/CE e dell'articolo 21 della direttiva 2001/82/CE.

Articolo 3

Definizioni

In forza del presente regolamento si applicano le seguenti definizioni.

- 1) «Variazione dei termini di autorizzazione all'immissione in commercio»:
 - a) medicinali per uso umano: una modifica apportata al contenuto dei documenti di cui agli articoli da 8 a 12 e all'allegato della direttiva 2001/83/CEE;
 - b) medicinali veterinari: una modifica apportata al contenuto dei documenti di cui agli articoli da 12 a 15 della direttiva 2001/82/CEE.
- 2) Per «variazione minore» di tipo IA o di tipo IB si intende una modifica di cui all'allegato I del presente regolamento, purché siano rispettate le condizioni elencate nel suddetto allegato.
- 3) Per «variazione maggiore» di tipo II si intende una modifica che non può essere considerata una variazione minore o un'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- 4) Per Stato membro di riferimento si intende lo Stato membro che, per un dato medicinale, ha redatto la relazione di valutazione alla base delle procedure di cui all'articolo 1 del presente regolamento oppure lo Stato membro prescelto a tale scopo dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'applicazione del presente regolamento.
- 5) Per «provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza» si intende una modifica provvisoria delle informazioni relative al prodotto apportata in seguito a nuove conoscenze rilevanti per l'impiego sicuro del medicinale, che riguarda in particolare una o più delle seguenti voci del riassunto delle caratteristiche del prodotto: le indicazioni, la posologia, le controindicazioni, le avvertenze, le specie per le quali il prodotto è indicato o il periodo di attesa.

⁽¹⁾ GU L 224 del 18.8.1990, pag. 1.

Articolo 4

Procedura di notifica delle variazioni minori di tipo IA

1. Per quanto riguarda le variazioni minori di tipo IA il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (denominato in seguito «il titolare») presenta contemporaneamente alle autorità competenti degli Stati membri in cui è stato autorizzato il medicinale una notifica corredata di:

- a) tutti i documenti necessari, inclusi quelli modificati in seguito alla variazione;
- b) l'elenco degli Stati membri interessati e l'indicazione dello Stato membro di riferimento per il medicinale in questione;
- c) il pagamento dei relativi diritti previsti dalla regolamentazione nazionale applicabile negli Stati membri interessati.

2. Una notifica può riguardare una sola variazione di tipo IA. Qualora fosse necessario apportare diverse variazioni di tipo IA ai termini di una sola autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere presentata una notifica separata per ogni variazione di tipo IA richiesta; ciascuna notifica deve contenere inoltre un riferimento alle altre notifiche presentate.

3. In deroga al paragrafo 2, qualora una variazione di tipo IA dell'autorizzazione all'immissione in commercio risulti in modifiche conseguenti di tipo IA, una singola notifica può comprendere tutte le variazioni necessarie. Quest'ultima comprende una descrizione del rapporto tra tali variazioni conseguenti di tipo IA.

4. Qualora una variazione comporti necessariamente la revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo, essa è considerata parte della variazione.

5. Se la notifica soddisfa i requisiti di cui ai paragrafi da 1 a 4, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento riconosce la validità della notifica entro i 14 giorni successivi al ricevimento della notifica e informa le altre autorità competenti interessate, nonché il titolare.

Ogni autorità competente interessata aggiorna, all'occorrenza, l'autorizzazione all'immissione in commercio concessa in forza dell'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 5 della direttiva 2001/82/CE.

Articolo 5

Procedura di notifica delle variazioni minori di Tipo IB

1. Per quanto riguarda le variazioni minori di tipo IB il titolare presenta contemporaneamente alle autorità competenti degli Stati membri in cui è stato autorizzato il medicinale una notifica corredata di:

- a) tutti i documenti necessari, inclusi quelli modificati in seguito alla variazione;
- b) l'elenco degli Stati membri interessati e l'indicazione dello Stato membro di riferimento per il medicinale in questione;
- c) il pagamento dei relativi diritti previsti dalla regolamentazione nazionale applicabile negli Stati membri interessati.

2. Una notifica può riguardare una sola variazione di tipo IB. Qualora fosse necessario apportare diverse variazioni di tipo IB ai termini di una sola autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere presentata una notifica separata per ogni variazione di tipo IB richiesta; ciascuna notifica deve contenere inoltre un riferimento alle altre notifiche presentate.

3. In deroga al paragrafo 2, qualora una variazione di tipo IB comporti modifiche consequenziali di tipo IA o di tipo IB, una singola notifica di tipo IB può comprendere tutte le variazioni necessarie. Quest'ultima comprende una descrizione del rapporto tra tali variazioni conseguenti di tipo I.

4. Qualora una variazione comporti necessariamente la revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo, essa è considerata parte della variazione.

5. Se la notifica soddisfa i requisiti di cui ai paragrafi da 1 a 4, l'autorità competente dello Stato membro di riferimento riconosce il ricevimento di una notifica valida ed avvia la procedura di cui ai paragrafi da 6 a 11.

6. Se entro 30 giorni dalla conferma del ricevimento di una notifica valida l'autorità competente dello Stato membro di riferimento non ha inviato al titolare il suo parere, conformemente al paragrafo 8, la variazione notificata si ritiene approvata da tutte le autorità competenti degli Stati membri interessati.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento informa le autorità competenti degli Stati membri interessati.

7. Ogni autorità competente interessata dalla domanda di variazione aggiorna, all'occorrenza, l'autorizzazione all'immissione in commercio concessa in forza dell'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 5 della direttiva 2001/82/CE.

8. Qualora l'autorità competente dello Stato membro di riferimento ritenga che non sia possibile accettare la domanda, essa informa, entro il periodo di cui al paragrafo 6, il titolare che ha presentato la notifica, motivando il proprio parere.

9. Entro 30 giorni dalla data di ricevimento del parere di cui al paragrafo 8 il titolare può modificare la notifica in modo da tenere debito conto degli elementi indicati nel parere. In tal caso le disposizioni dei paragrafi 6 e 7 sono d'applicazione alla notifica modificata.

10. Qualora il titolare non modifichi la notifica la richiesta si considera respinta. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento informa immediatamente il titolare e le altre autorità competenti interessate.

11. Entro 10 giorni dalla conclusione della procedura di cui al paragrafo 10 le autorità competenti degli Stati membri interessati o il titolare possono deferire la questione all'Agenzia per l'applicazione dell'articolo 35, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CEE o dell'articolo 39, paragrafo 2, della direttiva 2001/82/CEE.

Articolo 6

Procedura di approvazione delle variazioni maggiori di Tipo II

1. Per quanto riguarda le variazioni maggiori di tipo II il titolare presenta contemporaneamente alle autorità competenti degli Stati membri in cui è stato autorizzato il medicinale una domanda corredata di:

- a) i particolari e documenti giustificativi pertinenti di cui agli articoli da 8 a 12 della direttiva 2001/83/CE o agli articoli da 12 a 15 della direttiva 2001/82/CE;
- b) dati giustificativi relativi alla variazione richiesta;
- c) tutti i documenti modificati in seguito alla domanda;
- d) un'aggiunta o un aggiornamento di esistenti rapporti/sintesi degli esperti in modo da tenere conto della variazione richiesta;
- e) l'elenco degli Stati membri interessati dalla richiesta di variazione maggiore di tipo II e l'indicazione dello Stato membro di riferimento per il medicinale in questione;
- f) il pagamento dei relativi diritti previsti dalla regolamentazione nazionale applicabile negli Stati membri interessati.

2. Una domanda può riguardare una sola variazione di tipo II. Qualora fosse necessario apportare diverse variazioni di tipo II ad una sola autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere presentata una domanda separata per ogni variazione richiesta; ciascuna domanda deve contenere inoltre un riferimento alle altre richieste presentate.

3. In deroga al paragrafo 3, qualora una variazione di tipo II comporti modifiche consequenziali, una singola domanda può comprendere tutte le variazioni conseguenti. Quest'ultima comprende una descrizione del rapporto tra tali variazioni conseguenti.

4. Qualora una variazione comporti necessariamente la revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo, essa è considerata parte della variazione.

5. Se la domanda soddisfa i requisiti di cui ai paragrafi da 1 a 4, le autorità competenti degli Stati membri interessati informano immediatamente le autorità competenti dello Stato membro di riferimento del ricevimento della domanda valida.

6. L'autorità competente dello Stato membro di riferimento informa immediatamente le altre autorità competenti degli Stati membri interessati, nonché il titolare dell'avvio della procedura di cui ai paragrafi da 7 a 13.

7. Entro 60 giorni dalla data di avvio della procedura l'autorità competente dello Stato membro di riferimento deve redigere una relazione di valutazione e un progetto di decisione da presentare alle altre autorità competenti interessate.

Questo periodo può essere ridotto in casi urgenti, in particolare per motivi di sicurezza.

Questo periodo può essere esteso a 90 giorni per variazioni riguardanti modifiche o aggiunte alle indicazioni terapeutiche.

Questo periodo è esteso a 90 giorni per variazioni riguardanti la modifica o l'aggiunta di una specie non destinata alla produzione alimentare per la quale il prodotto è indicato.

8. Entro i termini di cui al paragrafo 7 l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può richiedere al titolare di presentare, entro un limite di tempo stabilito da tale autorità competente, informazioni supplementari. La procedura è sospesa fino a quando non vengono fornite le informazioni supplementari richieste. In questo caso i periodi di cui al paragrafo 7 possono essere estesi per un periodo ulteriore da determinare da parte dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento informa le altre autorità competenti interessate.

9. Entro 30 giorni dalla data di ricevimento del progetto di decisione e della relazione di valutazione le altre autorità competenti degli Stati membri interessati riconoscono il progetto di decisione e informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento conclude la procedura e informa le altre autorità competenti interessate, nonché il titolare.

10. Ogni autorità competente interessata dalla domanda di variazione modifica, all'occorrenza, l'autorizzazione all'immissione in commercio concessa in forza dell'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 5 della direttiva 2001/82/CE, conformemente al progetto di decisione di cui al paragrafo 9.

11. Le decisioni relative a variazioni connesse a questioni di sicurezza devono essere attuate entro un periodo di tempo concordato tra l'autorità competente dello Stato membro di riferimento e il titolare, previa consultazione delle altre autorità competenti degli Stati membri interessati.

12. Se entro il termine di cui al paragrafo 9 non è possibile il mutuo riconoscimento da parte di una o più autorità competenti del progetto di decisione dell'autorità competente dello Stato membro di riferimento, si applica la procedura di cui all'articolo 35, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CEE o all'articolo 39, paragrafo 2, della direttiva 2001/82/CEE.

13. Entro 10 giorni dalla conclusione della procedura di cui al paragrafo 8 e qualora le autorità competenti degli Stati membri interessati dalla domanda siano del parere che la variazione non possa essere accettata, il titolare può deferire la questione all'Agenzia per l'applicazione dell'articolo 35, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CEE o dell'articolo 39, paragrafo 2, della direttiva 2001/82/CEE.

Articolo 7

Vaccini antinfluenzali umani

1. Per le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei vaccini antinfluenzali umani si applica la procedura stabilita dai paragrafi da 2 a 5.

2. Entro 30 giorni dalla data di avvio della procedura l'autorità competente dello Stato membro di riferimento prepara una relazione di valutazione sulla base della documentazione relativa alla qualità di cui alla parte 3 dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE e un progetto di decisione da presentare alle altre autorità competenti interessate.

3. Entro il termine di cui al paragrafo 2 l'autorità competente dello Stato membro di riferimento può richiedere al titolare di fornire informazioni supplementari. Essa informa le altre autorità competenti degli Stati membri interessati.

4. Entro 12 giorni dalla data di ricevimento del progetto di decisione e della relazione di valutazione le altre autorità competenti degli Stati membri interessati riconoscono il progetto di decisione e informano l'autorità competente dello Stato membro di riferimento.

5. Entro i 12 giorni successivi al termine di cui al paragrafo 4 il titolare invia i dati clinici e, se del caso, quelli relativi alla stabilità del medicinale alle autorità competenti dello Stato membro di riferimento e alle autorità competenti degli altri Stati membri interessati.

L'autorità competente dello Stato membro di riferimento valuta questi dati e propone una decisione finale entro 7 giorni dal ricevimento dei dati. Le altre autorità competenti riconoscono il progetto di decisione finale e, entro 7 giorni dal ricevimento del progetto di decisione finale, adottano una decisione conforme a detto progetto.

6. Se nel corso della procedura di cui ai paragrafi da 2 a 5 un'autorità competente solleva una questione di sanità pubblica che a suo parere ostacola il mutuo riconoscimento della decisione proposta, si applica la procedura di cui all'articolo 35, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CEE.

Articolo 8

Pandemia di malattie umane

In caso di una pandemia influenzale debitamente riconosciuta dall'Organizzazione mondiale della sanità oppure dalla Comunità nell'ambito della decisione 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽¹⁾, le autorità competenti in via eccezionale e provvisoria possono considerare approvata la variazione dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di vaccini antiinfluenzali per uso umano dopo il ricevimento della domanda e prima che sia conclusa la procedura di cui all'articolo 7. È tuttavia possibile presentare i dati clinici completi relativi alla sicurezza e all'efficacia nel corso di tale procedura.

In caso di pandemia di malattie umane diverse dall'influenza si possono applicare mutatis mutandis il primo paragrafo e l'articolo 7.

Articolo 9

Provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza

1. Qualora il titolare prenda provvedimenti restrittivi urgenti in caso di rischio per la sanità pubblica o animale, deve informare immediatamente le autorità competenti. Se le autorità competenti non sollevano obiezioni entro 24 ore dal ricevimento dell'informazione, i provvedimenti restrittivi urgenti si considerano approvati.

Il provvedimento restrittivo urgente deve essere applicato entro un periodo di tempo concordato con le autorità competenti.

⁽¹⁾ GU L 268 del 3.10.1998, pag. 1.

La domanda di variazione riguardante tale provvedimento restrittivo urgente deve essere presentata immediatamente, e in ogni caso entro 15 giorni dall'entrata in vigore del provvedimento restrittivo, alle autorità competenti per l'applicazione delle procedure di cui all'articolo 6.

2. Qualora le autorità competenti impongano per motivi di sicurezza provvedimenti restrittivi urgenti al titolare, il titolare è obbligato a presentare una domanda di variazione che tenga conto dei provvedimenti restrittivi imposti da parte delle autorità competenti.

Il provvedimento restrittivo urgente deve essere applicato entro un periodo di tempo concordato con le autorità competenti.

La domanda di variazione riguardante il provvedimento restrittivo urgente, inclusa la documentazione a sostegno della modifica, deve essere presentata immediatamente, e in ogni caso entro 15 giorni dall'entrata in vigore imposizione del provvedimento restrittivo urgente, alle autorità competenti per l'applicazione delle procedure di cui all'articolo 6.

Il presente paragrafo non pregiudica l'articolo 36 della direttiva 2001/83/CE e l'articolo 40 della direttiva 2001/82/CE.

Articolo 10

Abrogazione

Il regolamento (CE) n. 541/95 è abrogato.

I riferimenti a detto regolamento abrogato si intendono fatti al presente regolamento.

Articolo 11

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso è applicabile a decorrere dal 1° ottobre 2003.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 3 giugno 2003.

Per la Commissione

Erkki LIIKANEN

Membro della Commissione

ALLEGATO I

ELENCO E CONDIZIONI DELLE VARIAZIONI MINORI (TIPO IA e IB) DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI CUI AGLI ARTICOLI DA 3 A 5**Introduzione**

I titoli delle variazioni sono numerati e le sottocategorie sono indicate da lettere e cifre a caratteri più piccoli. Le condizioni necessarie per l'esecuzione della procedura di variazione di tipo IA o di tipo IB sono indicate per ogni sottocategoria e sono elencate sotto ogni variazione.

Per coprire qualsiasi altra modifica è necessario presentare domande per tutte le di variazioni parallele o consequenziali, che possono essere connesse alla modifica richiesta, nello stesso momento e fornire una descrizione chiara del rapporto tra queste variazioni.

Per le notifiche che comprendono un certificato d'idoneità della Farmacopea europea e qualora la variazione richiesta riguardi la documentazione presentata per il certificato d'idoneità, la documentazione relativa alla variazione va presentata alla Direzione europea per la qualità dei medicinali (EDQM). Se il certificato viene modificato in seguito alla valutazione della variazione, tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio correlate devono essere aggiornate. In molti casi questa modifica può essere effettuata mediante una notifica di tipo IA.

Per medicinale biologico si intende un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è una sostanza prodotta o estratta da una fonte biologica e per cui è richiesto un insieme di prove fisiche, chimiche e biologiche, il processo di produzione e il suo controllo al fine di determinarne le caratteristiche e la qualità.

Di conseguenza i seguenti sono considerati medicinali biologici: medicinali ad azione immunologica e medicinali derivati dal sangue umano e dal plasma umano di cui all'articolo 1, paragrafi 4 e 10, della direttiva 2001/83/CE; medicinali veterinari ad azione immunologica di cui all'articolo 1, paragrafo 7, della direttiva 2001/82/CE; medicinali di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio ⁽¹⁾; medicinali terapeutici avanzati di cui alla parte IV dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE.

Una modifica del processo di produzione di un componente non proteico a causa dell'introduzione successiva di un procedimento biotecnologico può essere effettuata a norma delle disposizioni relative alle variazioni di tipo I, n. 15 o n. 21, a seconda del caso. Questa variazione specifica non pregiudica le altre variazioni elencate nel presente allegato che possono essere applicate in questo contesto particolare. L'introduzione in un medicinale di un componente proteico ottenuto mediante un processo biotecnologico, di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, rientra nel campo d'applicazione del suddetto regolamento. La legislazione comunitaria applicabile a gruppi specifici di prodotti ⁽²⁾ deve essere rispettata.

Non è necessario notificare le autorità competenti dell'aggiornamento della monografia da parte della Farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro qualora l'ottemperanza alla monografia aggiornata sia realizzata entro sei mesi dalla sua pubblicazione e venga fatto riferimento alla «versione attuale» della documentazione di un prodotto medicinale autorizzato.

Agli scopi del presente documento il termine «procedura di prova» ha lo stesso significato di «procedura analitica» e il termine «limiti» ha lo stesso significato di «criteri di accettazione».

La Commissione, previa consultazione degli Stati membri, dell'Agenzia e degli interessati, redige e pubblica una guida dettagliata sulla documentazione da presentare.

⁽¹⁾ GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

⁽²⁾ Alimenti e ingredienti di alimenti conformi al regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 43 del 14.2.1997, pag. 1), sostanze coloranti destinate ad essere utilizzate nei prodotti alimentari a norma della direttiva del Consiglio 94/36/CEE (GU L 237 del 10.9.1994, pag. 13), additivi alimentari a norma della direttiva del Consiglio 88/388/CEE (GU L 184 del 15.7.1988, pag. 61), solventi da estrazione a norma della direttiva del Consiglio 88/344/CEE (GU L 157 del 24.6.1988, pag. 28) modificata da ultimo dalla direttiva 92/115/CEE (GU L 409 del 31.12.1992, pag. 31) ed alimenti o ingredienti di alimenti derivati da un procedimento biotecnologico che è stato introdotto nella produzione non devono essere notificati come variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo | |
|--|---|------------------------------------|----|
| 1. | Modifica del nome e/o dell'indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | IA | |
| | Condizioni: Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rimane la stessa entità giuridica. | | |
| 2. | Modifica del nome del prodotto medicinale | IB | |
| | Condizioni: Evitare la confusione con i nomi di medicinali esistenti o con denominazioni internazionali non brevettate (INN). | | |
| 3. | Modifica del nome del principio attivo | IA | |
| | Condizioni: Il principio attivo deve rimanere invariato. | | |
| 4. | Modifica del nome e/o dell'indirizzo del produttore del principio attivo qualora non sia disponibile un certificato d'idoneità della Farmacopea europea | IA | |
| | Condizioni: Il sito di produzione non deve cambiare. | | |
| 5. | Modifica del nome del produttore del prodotto medicinale finito | IA | |
| | Condizioni: Il sito di produzione non cambia. | | |
| 6. | Modifica del codice ATC | | |
| a) | Medicinali destinati all'uso umano | IA | |
| | Condizioni: Modifica in seguito all'assegnazione o alla modifica del codice ATC da parte dell'OMS. | | |
| b) | Medicinali destinati all'uso veterinario | IA | |
| | Condizioni: Modifica in seguito all'assegnazione o alla modifica del codice veterinario ATC. | | |
| 7. | Sostituzione o aggiunta di un sito di produzione per parte o per tutto il processo produttivo del prodotto finito | | |
| a) | Imballaggio secondario per tutti i tipi di forme farmaceutiche | Condizioni: 1, 2 (cfr. di seguito) | IA |
| b) | Sito d'imballaggio primario | | |
| | 1. Forme farmaceutiche solide, ad es. compresse e capsule | Condizioni: 1, 2, 3, 5 | IA |
| | 2. Forme farmaceutiche semisolide o liquide | Condizioni: 1, 2, 3, 5 | IB |
| | 3. Forme farmaceutiche liquide (sospensioni, emulsioni) | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| c) | Tutte le altre operazioni produttive ad eccezione del rilascio dei lotti | Condizioni: 1, 2, 4, 5 | IB |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|---------------------------------------|------|
| Condizioni: 1. Ispezione soddisfacente negli ultimi 3 anni da parte di un servizio d'ispezione di uno degli Stati membri dello SEE o di un paese con cui l'UE ha un accordo operativo di mutuo riconoscimento delle norme di buona fabbricazione. 2. Sito debitamente autorizzato (a produrre la forma farmaceutica o il prodotto in questione). 3. Il prodotto in questione non è un prodotto sterile. 4. Il programma di convalida è disponibile oppure la convalida della produzione al nuovo sito è stata effettuata con successo conformemente all'attuale protocollo con almeno tre lotti di produzione. 5. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico. | | |
| 8. Modifica delle disposizioni in materia accordi di rilascio dei lotti e controllo della qualità del prodotto finito | | |
| a) Sostituzione o aggiunta di un sito in cui si effettua il controllo dei lotti | Condizioni: 2, 3, 4 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Sostituzione o aggiunta di un produttore responsabile del rilascio dei lotti | | |
| 1. Escluso il controllo dei lotti | Condizioni: 1, 2 | IA |
| 2. Incluso il controllo dei lotti | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IA |
| Condizioni: 1. Il produttore responsabile del rilascio dei lotti deve essere ubicato nel territorio dello SEE. 2. Il sito deve essere debitamente autorizzato. 3. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico. 4. È stato completato con successo il trasferimento del metodo dal sito precedente a quello nuovo oppure al nuovo laboratorio di prova. | | |
| 9. Eliminazione di qualsiasi sito di produzione (principio attivo, prodotto semifinito o finito, imballaggio, produttore responsabile del rilascio dei lotti, sito in cui viene effettuato il controllo dei lotti) | | IA |
| Condizioni: Nessuna | | |
| 10. Modifica minore del processo di produzione del principio attivo | | IB |
| Condizioni: 1. Nessuna modifica della qualità o della quantità di impurità o delle proprietà fisico-chimiche. 2. Il principio attivo non è una sostanza biologica. 3. La procedura di sintesi rimane invariata, ad esempio gli intermedi rimangono uguali. Nel caso di prodotti medicinali a base di erbe devono rimanere invariati la fonte geografica, la produzione della sostanza a base di erbe e il processo di produzione. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|--|------|
| 11. Modifica della dimensione dei lotti del principio attivo o del prodotto intermedio | | |
| a) Fino a dieci volte la dimensione originale del lotto approvata con la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Condizioni: 1, 2, 3, 4 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Riduzione | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| c) Superiore a dieci volte la dimensione originale del lotto approvata con l'autorizzazione all'immissione in commercio | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| Condizioni: 1. Sono ammesse solo le modifiche dei metodi di produzione dovute all'ingrandimento in scala, ad es. l'uso di attrezzature di altra dimensione. 2. Devono essere a disposizione per la dimensione del lotto proposta, i risultati delle prove di almeno due lotti, eseguite conformemente alle specifiche. 3. Il principio attivo non è una sostanza biologica. 4. La modifica non influisce sulla riproducibilità del processo. 5. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da preoccupazioni di stabilità. | | |
| 12. Modifica delle specifiche di un principio attivo o di un materiale di partenza/intermedio/reagente utilizzato nel processo di produzione del principio attivo | | |
| a) Restrizione dei limiti delle specifiche | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| | Condizioni: 2, 3 | IB |
| b) Aggiunta di un nuovo parametro di prova alla specifica di | | |
| 1. un principio attivo | Condizioni: 2, 4, 5 | IB |
| 2. un materiale di partenza/intermedio/reagente utilizzato nel processo di produzione del principio attivo | Condizioni: 2, 4 | IB |
| Condizioni: 1. La modifica non consegue ad alcun impegno derivante dalle valutazioni precedenti a rivedere i limiti delle specifiche (adottato, ad esempio, nel corso della procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II). 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione. 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nel campo dei limiti attualmente approvati. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. 5. Il principio attivo non è una sostanza biologica. | | |
| 13. Modifica della procedura di prova di un principio attivo o di un materiale di partenza/intermedio/reagente utilizzato nel processo di produzione del principio attivo | | |
| a) Modifica minore di una procedura di prova approvata | Condizioni: 1, 2, 3, 5 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione o l'aggiunta di una procedura di prova | Condizioni: 2, 3, 4, 5 | IB |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|---------------------------------------|------|
| Condizioni: 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad es. è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo); non sono individuate nuove impurezze. 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti. 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. 5. Il principio attivo, il materiale di partenza, il materiale intermedio o il reagente non sono sostanze biologiche. | | |
| 14. Modifica del produttore del principio attivo o del materiale iniziale/intermedio/reagente del processo produttivo di un principio attivo qualora non sia disponibile un certificato d'idoneità della Farmacopea europea | | |
| a) Modifica del sito del produttore già approvato (sostituzione o aggiunta) | Condizioni: 1, 2, 4 (cfr. di seguito) | IB |
| b) Nuovo produttore (sostituzione o aggiunta) | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| Condizioni: 1. Le specifiche (inclusi i controlli durante il processo, i metodi di analisi di tutti i materiali), il metodo di preparazione (inclusa la dimensione del lotto) e il processo dettagliato di sintesi sono identici a quelli già approvati. 2. Qualora vengano utilizzati nel processo materiali di origine umana o animale, il produttore non ricorre ad un nuovo fornitore che non è stato sottoposto alla valutazione della sicurezza virale o per cui non è stata verificata l'ottemperanza agli attuali «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario». 3. Il produttore attuale oppure il nuovo produttore del principio attivo non utilizza un Drug Master File. 4. La modifica non riguarda un prodotto medicinale contenente un principio attivo biologico. | | |
| 15. Presentazione di un certificato d'idoneità della Farmacopea europea nuovo o aggiornato relativo ad un principio attivo o ad un materiale di partenza/intermedio/reagente del processo di produzione del principio attivo | | |
| a) Da parte di un produttore attualmente approvato | Condizioni: 1, 2, 4 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Da parte di un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta) | | |
| 1. Sostanza sterile | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| 2. Altre sostanze | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IA |
| c) Sostanza nel prodotto medicinale veterinario destinato all'uso in specie animali soggette a TSE | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| Condizioni: 1. Le specifiche relative al rilascio del prodotto finito e alla validità del prodotto rimangono invariate. 2. Le eventuali specifiche supplementari (a quelle della Farmacopea europea) relative alle impurezze e ai requisiti specifici per il prodotto (ad es. dimensione delle particelle, forma polimorfica) rimangono invariate. 3. Il principio attivo va testato immediatamente prima dell'utilizzo qualora non sia incluso nel certificato d'idoneità della Farmacopea europea un periodo di ripetizione delle procedure di prova oppure non vengano forniti i dati a sostegno di un periodo di ripetizione delle procedure di prova. 4. Il processo di produzione del principio attivo, del materiale di partenza/intermedio/reagente non include l'impiego di materiali di origine umana o animale che richiedono una valutazione dei dati di sicurezza virale. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|---------------------------------------|------|
| 16. Presentazione di un certificato d'idoneità nuovo o aggiornato della Farmacopea europea riguardante il rischio di TSE per un principio attivo o un materiale di partenza/intermedio/reagente del processo di produzione del principio attivo per un produttore attualmente approvato o per un processo di produzione attualmente approvato | | |
| a) Sostanza nel prodotto medicinale veterinario destinato all'uso in specie animali soggette a TSE | Condizioni: Nessuna | IB |
| b) Altre sostanze | Condizioni: Nessuna | IA |
| 17. Modifica: | | |
| a) del periodo di ripetizione delle procedure di prova del principio attivo | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IB |
| b) delle condizioni di conservazione del principio attivo | Condizioni: 1, 2 | IB |
| Condizioni: 1. Gli studi di stabilità sono stati realizzati in base al protocollo attualmente approvato. Gli studi devono dimostrare la continua ottemperanza alle specifiche pertinenti concordate. 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da preoccupazioni di stabilità. 3. Il principio attivo non è una sostanza biologica. | | |
| 18. Sostituzione di un eccipiente con un eccipiente comparabile | | IB |
| Condizioni: 1. Deve possedere le stesse caratteristiche funzionali dell'eccipiente. 2. Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto, determinato in base ad un minimo di due lotti pilota, è comparabile a quello precedente (nessuna variazione significativa relativa alla comparabilità della linea guida sulla Biodisponibilità e sulla Bioequivalenza, allegato II; i principi contenuti in questa linea guida per i medicinali per uso umano devono ancora, all'occorrenza, essere presi in considerazione per i medicinali veterinari). Qualora non sia fattibile la prova di dissoluzione per i prodotti medicinali a base di erbe, il tempo di disintegrazione del nuovo prodotto è comparabile a quello precedente. 3. Qualsiasi nuovo eccipiente non include l'uso di materiali di origine umana o animale che richiedono una valutazione dei dati relativi alla sicurezza virale. Gli eccipienti contenuti in un medicinale veterinario destinato all'uso in specie animali soggette a TSE, sono stati sottoposti ad una valutazione del rischio da parte delle autorità competenti. 4. Non riguarda un prodotto medicinale contenente un principio attivo biologico. 5. Gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati avviati con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi; è garantito il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto. | | |
| 19. Modifica della specifica di un eccipiente | | |
| a) Restrizione dei limiti delle specifiche | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| | Condizioni: 2, 3 | IB |
| b) Aggiunta di un nuovo parametro di procedura di prova alla specifica | Condizioni: 2, 4, 5 | IB |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|--|------|
| <p>Condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La modifica non consegue ad alcun impegno derivante dalle valutazioni precedenti (ad es. adottato nel corso della procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II). 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione. 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. 5. La modifica non riguarda coadiuvanti per vaccini o eccipienti biologici. | | |
| 20. Modifica della procedura di prova di un eccipiente | | |
| a) Modifica minore di una procedura di prova approvata | Condizioni: 1, 2, 3, 5 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Modifica minore di una procedura di prova approvata per un eccipiente biologico | Condizioni: 1, 2, 3 | IB |
| c) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione di una procedura di prova approvata con una procedura di prova nuova | Condizioni: 2, 3, 4, 5 | IB |
| <p>Condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad es. è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo); non sono individuate nuove impurezze. 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti. 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. 5. L'eccipiente non è un eccipiente biologico. | | |
| 21. Presentazione di un certificato d'idoneità della Farmacopea europea nuovo o aggiornato relativo ad un eccipiente | | |
| a) Da parte di un produttore attualmente approvato | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Da parte di un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta) | | |
| 1. Sostanza sterile | Condizioni: 1, 2, 3 | IB |
| 2. Altre sostanze | Condizioni: 1, 2, 3 | IA |
| c) Sostanza nel prodotto medicinale veterinario destinato all'uso in specie animali soggette a TSE | Condizioni: 1, 2, 3 | IB |
| <p>Condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le specifiche relative al rilascio del prodotto finito e alla durata della validità del prodotto rimangono invariate. 2. Le eventuali specifiche supplementari (a quelle della Farmacopea europea) relative ai requisiti specifici per il prodotto (ad es. dimensione della particella, forma polimorfica) rimangono invariate. 3. Il processo di produzione dell'eccipiente non include l'impiego di materiali di origine umana o animale per i quali è richiesta richiedono una valutazione dei dati di sicurezza virale. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|------------------------------------|------|
| 22. Presentazione di un certificato d'idoneità TSE della Farmacopea europea nuovo o aggiornato, relativo ad un eccipiente | | |
| a) Da parte di un produttore attualmente approvato o da parte di un nuovo produttore (sostituzione o aggiunta) | Condizioni: Nessuna | IA |
| b) Eccipiente nel prodotto medicinale veterinario destinato all'uso in specie animali soggette a TSE | Condizioni: Nessuna | IB |
| 23. Sostituzione della fonte di un eccipiente o reagente appartenente alla categoria dei materiali a rischio TSE con un materiale vegetale o sintetico | | |
| a) Eccipiente o reagente utilizzato nella produzione di principi attivi biologici o nella produzione di un prodotto finito contenente un principio attivo biologico | Condizioni: (cfr. di seguito) | IB |
| b) Altre casi | Condizioni: (cfr. di seguito) | IA |
| Condizioni: Le specifiche relative al rilascio del prodotto finito e dell'eccipiente e al periodo di validità del prodotto rimangono invariate. | | |
| 24. Modifica della sintesi o del recupero di un eccipiente non inseriti nella Farmacopea (qualora descritti nel fascicolo) | | IB |
| Condizioni: 1. Le specifiche non subiscono conseguenze negative; nessuna modifica del profilo qualitativo e quantitativo delle impurezze o delle proprietà fisico-chimiche. 2. L'eccipiente non è una sostanza biologica. | | |
| 25. Modifica apportata per essere in conformità alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro | | |
| a) Modifica delle specifiche di una sostanza precedentemente non inserita nella Farmacopea europea per essere in conformità alla Farmacopea europea o alla farmacopea nazionale di uno Stato membro | | |
| 1. Principio attivo | Condizioni: 1, 2 (cfr. di seguito) | IB |
| 2. Eccipiente | Condizioni: 1, 2 | IB |
| b) Modifica per essere in conformità all'aggiornamento della relativa monografia della Farmacopea europea o della farmacopea nazionale di uno Stato membro | | |
| 1. Principio attivo | Condizioni: 1, 2 | IA |
| 2. Eccipiente | Condizioni: 1, 2 | IA |
| Condizioni: 1. La modifica è effettuata esclusivamente per essere in conformità alla farmacopea. 2. Le specifiche (supplementari a quelle della farmacopea) relative alle proprietà specifiche del prodotto (ad es. dimensione delle particelle, forma polimorfica) rimangono invariate, se applicabile. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|--|------|
| 26. Modifica delle specifiche relative all'imballaggio primario del prodotto finito | | |
| a) Restrizione dei limiti delle specifiche | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| | Condizioni: 2, 3 | IB |
| b) Aggiunta di un nuovo parametro di prova | Condizioni: 2, 4 | IB |
| Condizioni: 1. La modifica non è la conseguenza di alcun impegno derivante dalle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche (che è stato preso, ad esempio, nel corso della procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II). 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione. 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nel campo dei limiti attualmente approvati. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. | | |
| 27. Modifica di una procedura di prova dell'imballaggio primario del prodotto finito | | |
| a) Modifica minore di una procedura di prova approvata | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione o l'aggiunta di una procedura di prova | Condizioni: 2, 3, 4 | IB |
| Condizioni: 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad es. è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo). 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti. 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. | | |
| 28. Modifica di qualsiasi parte del materiale d'imballaggio (primario) non in contatto con il prodotto finito [ad es. il colore del tappo a pressione, il codice a colori degli anelli sulle fiale, la modifica della protezione dell'ago (plastica diversa)] | | IA |
| Condizioni: La modifica non riguarda un componente fondamentale del materiale d'imballaggio che incide sul rilascio, sull'impiego, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito. | | |
| 29. Modifica della composizione qualitativa e/o quantitativa del materiale d'imballaggio primario | | |
| a) Forme farmaceutiche semisolide e liquide | Condizioni: 1, 2, 3, 4 (cfr. di seguito) | IB |
| b) Qualsiasi altra forma farmaceutica | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IA |
| | Condizioni: 1, 3, 4 | IB |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|---|------|
| Condizioni: 1. Il prodotto in questione non è un prodotto biologico o sterile. 2. La modifica riguarda solo lo stesso tipo d'imballaggio e materiale (ad es. blister a blister). 3. Le proprietà rilevanti del materiale d'imballaggio proposto devono essere almeno equivalenti a quelle del materiale approvato. 4. Studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati avviati con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi. Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto. | | |
| 30. Modifica (sostituzione, aggiunta o soppressione) del fornitore dei componenti o dei dispositivi di confezionamento (qualora indicati nel dossier), esclusi gli spaziatori per inalatori a dose controllata | | |
| a) Soppressione di un fornitore | Condizioni: 1 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Sostituzione o aggiunta di un fornitore | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| Condizioni: 1. Non viene soppresso alcun componente o dispositivo di confezionamento. 2. La composizione qualitativa e quantitativa dei componenti/dispositivo di confezionamento rimane invariata. 3. Le specifiche e il metodo di controllo della qualità sono almeno equivalenti. 4. Il metodo e le condizioni di sterilizzazione rimangono invariati (se applicabile). | | |
| 31. Modifica delle procedure di prova o dei limiti «in process» applicati durante la produzione del medicinale | | |
| a) Restrizione dei limiti «in process» | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| | Condizioni: 2, 3 | IB |
| b) Aggiunta di nuovi limiti e procedura di prova | Condizioni: 2, 4 | IB |
| Condizioni: 1. La modifica non è la conseguenza d'alcun impegno derivante dalle valutazioni precedenti (adottato, ad esempio, nel corso della procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II). 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non è dovuta a preoccupazioni relativi alla stabilità. 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. | | |
| 32. Modifica della dimensione dei lotti del prodotto finito | | |
| a) Fino a dieci volte la dimensione originale del lotto approvata al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Riduzione fino a dieci volte | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IA |
| c) Altri casi | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IB |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo | |
|--|---|---|----|
| Condizioni: 1. La modifica non influisce sulla riproducibilità e/o sulle caratteristiche del prodotto. 2. La modifica riguarda solo forme farmaceutiche standard orali a rilascio immediato e le forme liquide non sterili. 3. Sono ammesse solo le modifiche dei metodi di produzione e/o dei controlli in corso di lavorazione dovute al cambiamento della dimensione del lotto, ad es. l'uso di attrezzature di altra dimensione. 4. Il programma di convalida è disponibile oppure la convalida della produzione è stata effettuata con successo in base all'attuale protocollo con almeno tre lotti della nuova dimensione in conformità con le linee guida pertinenti. 5. Non riguarda un prodotto medicinale contenente un principio attivo biologico. 6. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da preoccupazioni di stabilità. 7. Studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati già avviati con almeno un lotto di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi. Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto. | | | |
| 33. | Modifica minore della produzione del prodotto finito | IB | |
| Condizioni: 1. Il principio globale di produzione rimane invariato. 2. Il nuovo processo deve dare origine ad un prodotto identico per quanto riguarda tutti gli aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia. 3. Il prodotto medicinale non contiene un principio attivo biologico. 4. Se si tratta di una modifica del processo di sterilizzazione, la modifica è apportata unicamente ad un ciclo standard previsto dalla farmacopea. 5. Studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati già avviati con almeno un lotto di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati di stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi. Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto. | | | |
| 34. | Modifica del sistema di colorazione o aromatizzazione attualmente utilizzato per il prodotto finito | | |
| a) | Riduzione o soppressione di uno o più componenti del | | |
| | 1. sistema di colorazione | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 7 (cfr. di seguito) | IA |
| | 2. sistema di aromatizzazione | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 7 | IA |
| b) | Aumento, aggiunta o sostituzione di uno o più componenti del | | |
| | 1. sistema di colorazione | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IB |
| | 2. sistema di aromatizzazione | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | IB |
| Condizioni: 1. Non è ammessa alcuna modifica delle caratteristiche funzionali della forma farmaceutica, ad es. tempo di disintegrazione, profilo di dissoluzione. 2. Gli adattamenti minori della formulazione per mantenere il peso complessivo devono avvenire mediante un eccipiente che già rappresenta una parte importante della formulazione del prodotto finito. 3. La specifica del prodotto finito è stata aggiornata solo per quanto riguarda presentazione/odore/gusto e, all'occorrenza, la soppressione o aggiunta di una procedura di prova d'identificazione. | | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|---------------------------------------|------|
| <p>4. Gli studi di stabilità (a lungo termine e accelerati) conformi alle linee guida pertinenti sono già stati avviati con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti alla stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi ed è garantito il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto. Vanno inoltre effettuate all'occorrenza prove di fotostabilità.</p> <p>5. Qualsiasi nuovo componente deve conformarsi alle direttive pertinenti (ad es. la direttiva 78/25/CEE del Consiglio (GU L 229 del 15.8.1978, pag. 63), modificata, relativa ai coloranti e la direttiva 88/388/CEE relativa agli aromi).</p> <p>6. I nuovi componenti non includono l'uso di materiali di origine umana o animale per i quale é richiesta la valutazione della sicurezza virale o l'ottemperanza agli attuali «Principi informativi per gli interventi volti a minimizzare il rischio di trasmettere agenti eziologici di encefalopatie spongiformi animali tramite medicinali ad uso degli esseri umani o veterinario».</p> <p>7. Sono esclusi i medicinali biologici orali destinati all'uso veterinario per i quali l'agente di colorazione o di aromatizzazione è importante per la somministrazione alla specie animale indicata.</p> | | |
| 35. Modifica del peso dello strato di copertura delle compresse o del peso dell'involucro delle capsule | | |
| a) Forme farmaceutiche orali a rilascio immediato | Condizioni: 1, 3, 4 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Forme farmaceutiche gastroresistenti a rilascio modificato o prolungato | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| <p>Condizioni:</p> <p>1. Il profilo di dissoluzione del nuovo prodotto determinato in base ad un minimo di due lotti di dimensione pilota è comparabile a quello precedente. Qualora non sia fattibile la procedura di prova di dissoluzione per i prodotti medicinali a base di erbe, il tempo di disintegrazione del nuovo prodotto è comparabile a quello precedente.</p> <p>2. Il rivestimento non è un fattore critico per il meccanismo di rilascio.</p> <p>3. La specifica del prodotto finito è stata aggiornata solo per quanto attiene al peso e alle dimensioni, se applicabile.</p> <p>4. Gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati avviati con almeno due lotti di dimensione pilota o industriale e il richiedente dispone di dati soddisfacenti alla stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi ed è garantito il completamento degli studi. I dati vanno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.</p> | | |
| 36. Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura | | |
| a) Forme farmaceutiche sterili e medicinali biologici | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IB |
| b) Altre forme farmaceutiche | Condizioni: 1, 2, 3 | IA |
| <p>Condizioni:</p> <p>1. Non viene apportata alcuna modifica qualitativa o quantitativa alla composizione del contenitore.</p> <p>2. La modifica non riguarda un componente fondamentale del materiale d'imballaggio che incide sul rilascio, sull'impiego, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.</p> <p>3. Per le modifiche dello spazio di testa o del rapporto superficie/volume, gli studi di stabilità conformi alle linee guida pertinenti sono stati già avviati con almeno due lotti di dimensione pilota (tre per i medicinali biologici) o industriale e il richiedente dispone di dati alla stabilità relativi ad un periodo di almeno tre mesi (sei mesi per i medicinali biologici). Si garantisce il completamento degli studi e che i dati saranno trasmessi immediatamente (insieme ai provvedimenti proposti) alle autorità competenti se i dati non rispettano le specifiche o potrebbero non rispettare le specifiche alla fine del periodo di validità approvato del prodotto.</p> | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|---|---|------|
| 37. Modifica della specifica del prodotto finito | | |
| a) Restrizione dei limiti delle specifiche | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| | Condizioni: 2, 3 | IB |
| b) Aggiunta di un nuovo parametro di procedura di prova | Condizioni: 2, 4, 5 | IB |
| Condizioni: 1. La modifica non è la conseguenza di alcun impegno derivante dalle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche (ad es. adottato durante la procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II). 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione. 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nell'intervallo dei limiti attualmente approvati. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo. 5. La procedura di prova non si applica ad un principio attivo biologico o a un eccipiente biologico contenuto nel prodotto medicinale. | | |
| 38. Modifica della procedura di prova del prodotto finito | | |
| a) Modifica minore di una procedura di prova approvata | Condizioni: 1, 2, 3, 4, 5 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Modifica minore di una procedura di prova approvata per un principio attivo biologico o un eccipiente biologico | Condizioni: 1, 2, 3, 4 | IB |
| c) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione o l'aggiunta di una procedura di prova | Condizioni: 2, 3, 4, 5 | IB |
| Condizioni: 1. Il metodo d'analisi deve rimanere invariato (ad es. è ammessa la modifica della lunghezza della colonna o della temperatura, ma non del tipo di colonna o del metodo). 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti. 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente. 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. 5. La procedura di prova non si applica ad un principio attivo biologico o a un eccipiente biologico contenuto nel prodotto medicinale. | | |
| 39. Modifica o aggiunta di impressioni, punzonature o di altri contrassegni (incisioni/linee di divisione escluse) apposte su compresse o su capsule, compresa la sostituzione o l'aggiunta di inchiostri usati per marcare il medicinale. | | IA |
| Condizioni: 1. Non sono state modificate le specifiche relative al rilascio e al periodo di validità del prodotto finito (ad eccezione dell'aspetto). 2. Qualsiasi nuovo inchiostro deve conformarsi alla legislazione farmaceutica pertinente. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|--|---------------------------------------|------|
| 40. Modifica della dimensione di compresse, capsule, supposte e pessari in assenza di modifiche della composizione qualitativa o quantitativa e del peso medio | | |
| a) Forme farmaceutiche gastroresistenti, a rilascio modificato o prolungato e compresse incise | Condizioni: 1, 2 (cfr. di seguito) | IB |
| b) Tutti gli altri compresse, capsule, supposte e pessari | Condizioni: 1, 2 | IA |
| Condizioni: | | |
| 1. Il profilo di dissoluzione del prodotto riformulato è comparabile a quello precedente. Qualora non sia fattibile la prova di dissoluzione per i prodotti medicinali a base di erbe, il tempo di disintegrazione del nuovo prodotto è comparabile a quello precedente. | | |
| 2. Non sono state modificate le specifiche relative al rilascio e alla validità del prodotto (ad eccezione delle dimensioni). | | |
| 41. Modifica della dimensione della confezione del prodotto finito | | |
| a) Modifica del numero di unità (ad es. compresse, fiale, ecc.) in una confezione | | |
| 1. Modifica entro il campo di dimensioni delle confezioni attualmente approvate | Condizioni: 1, 2 (cfr. di seguito) | IA |
| 2. Modifica oltre il campo di dimensioni delle confezioni attualmente approvate | Condizioni: 1, 2 | IB |
| b) Modifica del peso/volume di riempimento dei prodotti non parenterali in confezione pluridose | Condizioni: 1, 2 | IB |
| Condizioni: | | |
| 1. La nuova dimensione della confezione deve essere commisurata alla posologia e alla durata della terapia approvati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. | | |
| 2. Il materiale primario d'imballaggio rimane invariato. | | |
| 42. Modifica: | | |
| a) del periodo di validità del prodotto finito | | |
| 1. come confezionato per la vendita | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IB |
| 2. dopo la prima apertura | Condizioni: 1, 2 | IB |
| 3. dopo diluizione o ricostituzione | Condizioni: 1, 2 | IB |
| b) delle condizioni di conservazione del prodotto finito o del prodotto diluito/ricostituito | Condizioni: 1, 2, 4 | IB |
| Condizioni: | | |
| 1. Gli studi di stabilità sono stati realizzati conformemente al protocollo attualmente approvato. Gli studi devono dimostrare che le specifiche pertinenti concordate sono ancora rispettate. | | |
| 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione e non deriva da preoccupazioni di stabilità. | | |
| 3. Il periodo di validità del prodotto non è superiore a cinque anni. | | |
| 4. Il prodotto in questione non è un medicinale biologico. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | | Tipo |
|---|---------------------------------------|------|
| 43. Aggiunta, sostituzione o eliminazione di un dispositivo di misurazione o di somministrazione che non è parte integrante della confezione primaria (esclusi dispositivi per inalatori a dose controllata) | | |
| a) Medicinali destinati all'uso umano | | |
| 1. Aggiunta o sostituzione | Condizioni: 1, 2 (cfr. di seguito) | IA |
| 2. Eliminazione | Condizioni: 3 | IB |
| b) Medicinali destinati all'uso veterinario | Condizioni: 1, 2 | IB |
| Condizioni: | | |
| 1. Il dispositivo di misurazione proposto deve rilasciare la dose richiesta del prodotto in conformità con la posologia approvata e devono essere disponibili i risultati degli studi realizzati in merito. | | |
| 2. Il nuovo dispositivo è compatibile con il prodotto medicinale. | | |
| 3. Il prodotto medicinale può ancora essere somministrato con precisione. | | |
| 44. Modifica della specifica di un dispositivo di misurazione o di somministrazione per i medicinali veterinari | | |
| a) Restrizione dei limiti delle specifiche | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| | Condizioni: 2, 3 | IB |
| b) Aggiunta di un nuovo parametro di prova | Condizioni: 2, 4 | IB |
| Condizioni: | | |
| 1. La modifica non è la conseguenza d'alcun impegno preso derivante dalle valutazioni precedenti di rivedere i limiti delle specifiche (ad es. adottate durante la procedura relativa alla domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio o alla domanda di variazione di tipo II). | | |
| 2. La modifica non è il risultato di eventi non previsti che si sono verificati durante la produzione. | | |
| 3. Qualsiasi modifica deve rientrare nel campo dei limiti attualmente approvati. | | |
| 4. Qualsiasi nuovo metodo di prova applicato non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard oppure una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. | | |
| 45. Modifica della procedura di prova di un dosatore o di un dispositivo di somministrazione per i medicinali veterinari | | |
| a) Modifica minore di una procedura di prova approvata | Condizioni: 1, 2, 3 (cfr. di seguito) | IA |
| b) Altre modifiche di una procedura di prova, inclusa la sostituzione di una procedura di prova approvata con una procedura di prova nuova | Condizioni: 2, 3, 4 | IB |
| Condizioni: | | |
| 1. È dimostrato che la procedura nuova o aggiornata è almeno equivalente alla precedente procedura di prova. | | |
| 2. Sono stati eseguiti gli appropriati studi di (ri)convalida conformemente alle linee guida pertinenti. | | |
| 3. I risultati della convalida del metodo devono indicare che la nuova procedura di prova è almeno equivalente alla precedente. | | |
| 4. Qualsiasi nuova procedura di prova applicata non comporta l'impiego di una tecnica nuova non standard o una tecnica standard utilizzata in modo nuovo. | | |

| Titolo della variazione/condizioni da soddisfare | Tipo |
|---|------|
| 46. Modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto di un prodotto essenzialmente simile in seguito ad una decisione della Commissione relativa ad un rinvio per un prodotto medicinale originale conformemente all'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE | IB |
| Condizioni: <ol style="list-style-type: none">1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposta è identico per le parti interessate a quello allegato alla decisione della Commissione sulla procedura di rinvio del prodotto originale.2. La domanda è presentata entro 90 giorni dalla data di pubblicazione della decisione della Commissione. | |

ALLEGATO II

MODIFICHE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CHE COMPUORTA UNA DOMANDA DI ESTENSIONE DI CUI ALL'ARTICOLO 2

Le modifiche elencate di seguito vanno richieste con una domanda di «estensione» di cui all'articolo 2.

Un'estensione o una modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente deve essere concessa dalle autorità competenti.

Il nome del prodotto medicinale oggetto della domanda di «estensione» rimane uguale a quello indicato nell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente.

La Commissione, previa consultazione degli Stati membri, dell'Agenzia e delle parti interessate, redige e pubblica una guida dettagliata sulla documentazione da allegare alla domanda.

Modifiche che comportano una domanda d'estensione1. *Modifiche dei principi attivi:*

- i) sostituzione dei principi attivi con un diverso sale/estere, complesso/derivato (con lo stesso gruppo funzionale terapeutico), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
- ii) sostituzione con un diverso isomero, con una diversa miscela di isomeri o sostituzione di una miscela con un isomero isolato (ad es. di una miscela racemica con un unico enantiomero), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
- iii) sostituzione di una sostanza biologica o di un prodotto biotecnologico con un altro a diversa struttura molecolare. Modifica del vettore utilizzato per produrre l'antigene o i materiali di origine, ivi compresa una banca di cellule di fonte differente, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse;
- iv) un nuovo meccanismo legante o di accoppiamento per i radiofarmaci;
- v) modifica del solvente di estrazione o del rapporto tra medicinale a base di erbe e preparato medicinale a base di erbe, qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse.

2. *Modifica relativa al dosaggio, alla forma farmaceutica e alla via di somministrazione:*

- i) modifica della biodisponibilità;
- ii) cambiamento della farmacocinetica, ad esempio cambiamento della velocità di rilascio;
- iii) modifica o aggiunta di un nuovo dosaggio;
- iv) modifica o aggiunta di una nuova forma farmaceutica;
- v) modifica o aggiunta di una nuova via di somministrazione ⁽¹⁾.

3. *Altre modifiche specifiche ai medicinali veterinari destinati ad animali produttori di alimenti:*

Modifica o aggiunta delle specie cui è destinato il medicinale.

⁽¹⁾ Per la somministrazione parenterale è necessario distinguere tra intraarteriosa, endovenosa, intramuscolare, subcutanea e altre vie di somministrazione. Per la somministrazione a volatili, le vie respiratorie, orali e oculari (nebulizzazione) utilizzate per la vaccinazione sono considerate vie di somministrazione equivalenti.